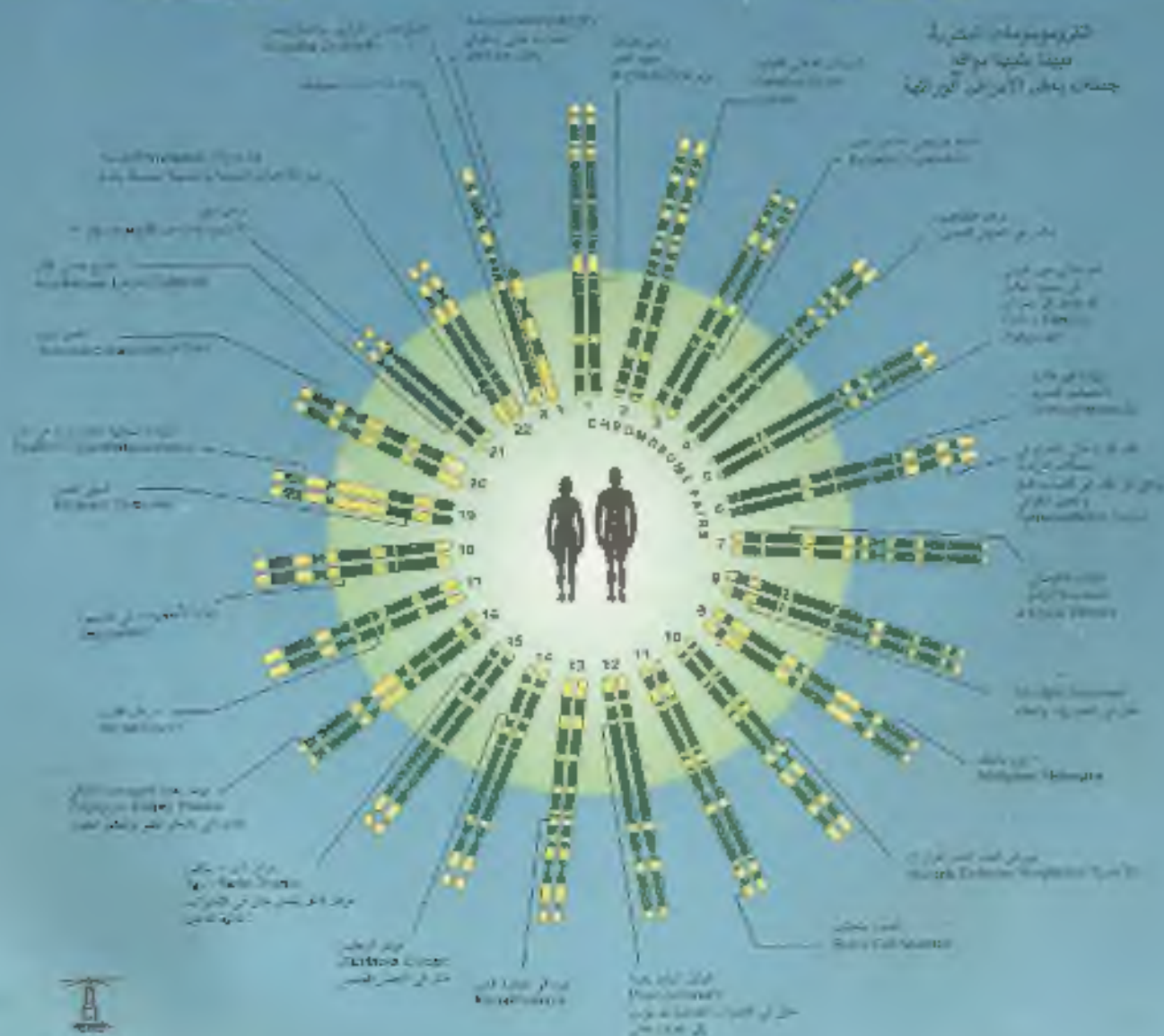


دكتور منير على الجنزوري

الجينات وبيولوجيا الأمراض الوراثية



الجينات وبيولوجيا الأمراض الوراثية

تأليف

الدكتور منير علي الجنزوري
أستاذ بيولوجيا الخلية
كلية العلوم - جامعة عين شمس



دار المعارف



mohamed khatab

رئيس جامعة القاهرة - رئيس جامعة القاهرة

تصميم الغلاف
الفنان : شريف رضا

الناشر : دار المعارف - ١١١٩ كورنيش النيل - القاهرة - ج ٢٠٠ ع
هاتف : ٢٥٧٧٧٠٧٧ - فاكس : ٢٥٧٤٤٩٩٩ E-mail: maaref@idsc.net.eg

مقدمة

حققت العلوم البيولوجية ثورة في المعلومات منذ بداية النصف الثاني من القرن العشرين انعكست على كثير من التطبيقات الزراعية والطبية. وتلقى الأمراض الوراثية عظيم الاهتمام في المجتمع الطبي ولدى المثقفين والعموم على السواء لما تسببه من تأثير سلبي على المصاب وأسرته وأيضاً على المجتمع وكذلك للانطباع العام باستحالة علاجها. وقد فتحت الإنجازات العلمية الحديثة في مجال الجينوم البشري والجينات البشرية أبواب الأمل أمام التعامل مع الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان للتخفيف من آثارها السلبية. وقد أدى تفهم آلية عمل الجينات إلى تقدم واضح في مجال كشف العلاقة بين المادة الوراثية والمرض الوراثي، كما أدى التقدم في التقنيات المعملية - والتي سنشير إلى بعضها في الفصل الخامس - إلى تقدم في طرق تشخيص الأمراض الوراثية، وقد ساعدت بحوث الجينات على انطلاق تقنية (العلاج بالجينات)^(١) لعدد محدود من الأمراض الوراثية وحقق بعضها النجاح، ولكن لازال الطريق طويلاً حتى يمكن السيطرة على هذه الأمراض التي كثير ما أشاعت اليأس والتقنوط بين الأسر. وقد يرث الطفل المرض الوراثي عن أبويه أو عن أحدهما أو عن أجداده، كما قد ينشأ المرض عن طفرة في المادة الوراثية للطفل ذاته تسبب له مرضاً وراثياً لم يظهر قط في أي من أقاربه.. وسوف يتناول الفصل الثالث من هذا الكتاب الطرز المختلفة من الطفرات وآليات حدوثها وتبايناتها.

ويهدف هذا الكتاب إلى نشر الثقافة العلمية في هذا المجال آملاً أن يجد فيه القارئ العادي والمهتمون بالعلوم البيولوجية النفع والفائدة. كما يستهدف الكتاب نشر ثقافة العمل على الحد من شيوع الأمراض الوراثية كلما أمكن ذلك.

إن المعايير التي حكمت هذا الكتاب هي أن يكون باللغة العربية بشكل أساسي وبمنهج متدرج متكامل وفق أحدث المعلومات العلمية وبلغة علمية سليمة ودقيقة ومبسطة مع الحرص على مرض الأسر العلمية لطرز الخلل التي تقف خلف الأمراض الوراثية.

ويعتبر (فيكتور مكوسيك) *Victor McKusick* (شكل ١) الأستاذ بجامعة جونز هوبكنز *John Hopkins University* مؤسس علم الوراثة الطبية *medical genetics*. ولنا أن نذكر قدر النمو المتسارع لمعلوماتنا حول الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان إذا علمنا أن (مكوسيك) قام في عام ١٩٦٦ بحصر هذه الأمراض في كتاب ألفه بعنوان *Mendelian Inheritance in Man*، بلغ عددها حوالي ١٥٠٠ مرض. وفي الطبعة الحادية عشرة لهذا الكتاب ارتفع رقم الحصر حتى وصل إلى حوالي تسعة آلاف مرض. ومما يذكر أن (مكوسيك) حصل على جائزة (مؤسسة لاسكر) *Lasker Foundation* في عام ١٩٩٧.



(شكل ١)
(فيكتور مكوسيك)
مؤسس علم الوراثة الطبية

ويحفظ لنا سجل علاج الأمراض الوراثية مأساة الطفل ديفيد *David* ومؤساة الشاب جيمس *Jesse Gelsinger* (ديفيد) فقد ولد في عام ١٩٧١ مصاباً بخلل في جين معين يؤدي إلى نقص في إنزيم اسمه أدينوزين دي أمينيز *adenosine deaminase* يؤدي إلى فشل في الجهاز القاعى مما جعل الطفل

(١) راجع كتاب (العلاج بالجينات) وكتاب (نحن والعلوم البيولوجية في مطلع القرن الحادي والعشرين) للمؤلف - إيلدار دار العاروف.

(ديفيد) فريسة للميكروبات ويعرف هذا المرض باسم نقص المناعة المركب الشديد (Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID) واضطر الأطباء إزاء ذلك إلى حفظ (ديفيد) داخل عباءة بلاستيكية ذات هواء معقم (شكل ٢). وفي محاولة جريئة من الأطباء قاموا في عام ١٩٨٣ بنقل نخاع عظم له من أخته استهدافا لجعل جسمه يكون خلايا مناعية سليمة. إلا أن القدر لم يمهله حيث أصيب (ديفيد) بسرطان الدم قبل أن ينشط جهازه المناعي مما أودى بحياته في عام ١٩٨٤.



(شكل ٢) الطفل ديفيد المصاب بالمرض النادر SCID داخل عباءة بلاستيكية قبل وقته

وتجرى الأيام وتتوالى بحوث العلماء وتثمر عما يعرف باسم العلاج بالجينات. ونأتى إلى قصة الشاب (جيسى جلستجر) (شكل ٣) الذي كان يعيش في أريزونا بالولايات المتحدة الأمريكية، فقد كان هذا الشاب يعاني من خلل في أحد جيناته أدى إلى نقص إنزيم اسمه (أورنيثين ترانسفيراز كارب أميليز) *ornithine transcarbamylase* وفي معهد العلاج الجيني البشري *Institute for Human Gene Therapy* بجامعة بنسلفانيا قام العلماء بتجربة العلاج بالجينات على هذا الشاب إلا أن الشاب توفي بعد أربعة أيام من معالجته بهذه التقنية! وكان ذلك في خريف عام ١٩٩٩. وقد هزت هذه الحادثة الأوساط العلمية والطبية في الولايات المتحدة.



(شكل ٣) الشاب (جيسى جلستجر) توفي بعد علاج جيناته في عام ١٩٩٩

إلا أن تاريخ علاج الأمراض الوراثية يسجل لنا ما حدث منذ ظهر يوم ١٤ سبتمبر ١٩٩٠ عندما نجحت أول تجربة للعلاج بالجينات لطفلة في الولايات المتحدة الأمريكية عمرها أربع سنوات وتدعى (أشانتى دي سيلفا) *Ashanti de Silva* كانت مصابة بمرض الطفل ديفيد الذي سبق الإشارة إليه. وقد أجريت التجربة بنجاح مرة ثانية في مطلع عام ١٩٩١ على طفلة عمرها ٩ سنوات مصابة بالمرض نفسه وتدعى سنثيا *Cynthia* (شكل ٤).



(شكل ٤) الطفلتان أشانتى وسنثيا بعد نجاح علاج جينتهما في عامي ١٩٩٠ ، ١٩٩١

وفي أبريل عام ٢٠٠٠ أعلن في فرنسا عن نجاح العلاج بالجينات لطفلين عمرهما ٨ ، ١١ شهرا بطراز صعب من المرض المعروف باسم نقص المناعة المركب الشديد (SCID) *Severe Combined Immunodeficiency Disease* الذي سبق الإشارة إليه.

وكان الاهتمام بالكشف عن جينوم عدد من الكائنات قد حقق أول إنجازاته في عام ١٩٧٧، واستمر هذا الاتجاه مع عدد من الكائنات منها الإنسان.. وكان من ضمن أهداف هذه الدراسات المتعلقة بالجينوم حماية الإنسان من بعض الأمراض الناتجة عن الإصابة بالكائنات المعرّضة من فيروسات ويكتيريا وديدان وكذا التحكم في الجينات البشرية التي تسبب للإنسان أمراضا وراثية.

ومما يذكر أن التجمع الدولي للكشف عن تتابعات الجينوم البشري *International Human Genome Sequencing Consortium* قام بنشر النتائج المبدئية للمشروع في العدد ٤٠٩ من مجلة *Nature* على الصفحات من ٨٦٠ - ٩٢١.

كما قام العالم الشهير كريج فنتر J. C. Venter وزملاؤه بنشر النتائج التي توصلوا اليه في العدد ٢٩١ من مجلة Science على الصفحات من ١٣٠٤ - ١٣٥١.

وقد شهد يوم الاثنين ٢٦ يونيو ٢٠٠٠ حدثاً تاريخياً حيث أعلن الرئيس الأمريكى بيل كلينتون من مقره في البيت الأبيض، وتونى بليز رئيس الوزراء البريطانى من مقره فى (١٠) داوننج سترىت عبر الأقمار الصناعية التوصل إلى كشف الجينوم البشرى.

ويوضح الجدول الآتى أسماء عدد من الكائنات التى تم الكشف عن جينوم كل منها وحجم الجينوم فى كل منها وسنة الكشف.

Genome sequenced	Year	Genome Size	Comment
Bacteriophage λ 174	1977	5.38 kb	
Plasmid pBR322	1979	4.3 kb	First plasmid sequenced
Bacteriophage λ	1982	48.3 kb	
Epsstein-Barr virus	1984	172 kb	
Yeast chromosome II	1982	215 kb	First chromosome sequenced
Haemophilus influenzae	1995	1.8 Mb	First genome of cellular organism sequenced
Saccharomyces cerevisiae	1996	12 Mb	First eukaryotic genome sequenced
Caenorhabditis elegans	1998	97 Mb	First genome of multicellular organism sequenced
Drosophila melanogaster	2000	185 Mb	
Arabidopsis thaliana	2000	125 Mb	First plant genome sequenced
Homo sapiens	2001	3000 Mb	First mammalian genome sequenced
Rice (Oryza sativa)	2002	430 Mb	First crop genome sequenced
Pufferfish (Fugu rubripes)	2002	400 Mb	Smallest known vertebrate genome
Mouse (Mus musculus)	2002/3	2700 Mb	Closest model organism to man

ومنذ الكشف عن الجينوم البشرى والآمال معقوبة على أن تساعد الدراسات على الجينات البشرية فى مزيد من التعرف على الجينات المرتبطة بالأمراض الوراثية تمهيداً لاتخاذ طرق العلاج والوقاية الناجعة.

وكان قد صدر فى عام ١٩٩٧ مطبوعة عن المركز الاقليمى لهيئة الصحة العالمية بالاسكندرية بعنوان (تعامل المجتمعات مع طرز الخلل الوراثية والخلقية) Community Control of Genetic and Congenital Disorders تأليف Alwan A. and Modell B. كذلك نشر هذان المؤلفان بحثاً فى عام ٢٠٠٣ فى العدد الرابع لمجلة Nature Review genetics and Recommendations على الصفحات ٩١ - ٩٨ بعنوان (توصيات حول إدخال الخدمات الوراثية فى الدول النامية) Recommendations for Introducing Genetics Services in Developing Countries

وقد أصدرت مطبعة جامعة أكسفورد فى نيويورك كتاباً فى عام ١٩٩٧ عن (الاضطرابات الوراثية بين التجمعات السكانية العربية) Genetic Disorders Among Arab Populations قام بتحريره Teebi A.S. and Farag T.I.

وفى العدد رقم ٦٠ لعام ٢٠٠١ من المجلة العلمية Clinical Genetics على الصفحات ٨٩ - ٩٨ نشر Bittles A.H. بحثاً عن (زواج الأقارب وتداعياته الوراثية الإكلينيكية) Consanguinity and its Relevance to Clinical Genetics

وتلقى الأمراض الوراثية اهتماماً كبيراً لدى الجهات الطبية والبحثية فى مصر. أذكر من ذلك المؤتمر الدولى الذى أقامته وحدة الوراثة البشرية فى طب عين شمس فى الفترة من ٣٠ مارس إلى ٤ أبريل عام ١٩٧٨ وشاؤك فيه عدد (٢) الاسم العنق للكائن الحي يتكون من كلمتين الأولى هى اسم الجنس والثانية هى اسم النوع، وهما تكتبان بحروف إنشائية مائلة. على أن يكتب أول حرف من اسم الجنس capital وماقى الحروف small.

كثير من علماء الولايات المتحدة الأمريكية وبريطانيا وفرنسا والقرويج وإيطاليا والمكسيك والسويد وأستراليا واليونان واليابان وبلجيكا وصدر عنه ثلاثة مجلدات ضخمة. كذلك أنكر النخوة التي أقامتها شعبة الوراثة البشرية في المركز القومي للبحوث في ٥ مارس ٢٠٠٥ حول الأمراض الوراثية في مصر.

وقد خصص الفصل السادس من هذا الكتاب لعرض الأسس العلمية لعدد من الطرز المختلفة من الأمراض الوراثية التي قد تصيب الإنسان وآليات حدوث هذه الأمراض. وقد وجدت أن الأمر يستلزم في البداية التعريف بالمادة الوراثية. ومن هنا فقد خصصت الفصلين الأول والثاني كتمهيد منطقي يتلقى الضوء على طبيعة المادة الوراثية وآلية توريثها من الآباء إلى الأبناء، وتم تخصيص الفصل الخامس - كما سبق القول - للتعريف بالطرق المعملية رفيعة المستوى التي يتم بها التعامل مع المادة الوراثية في المعامل لتحقيق أهداف تطبيقية معينة. أما الفصل الرابع فقد خصص لأحد التراكيب الخلوية الهامة - وهي الميتوكوندريا - للتعريف بكيفية أدائها لوظيفتها من الناحية البيوكيميائية وكذا للتعريف بمبادئ الوراثة التي تؤدي وظائف هامة خاصة أن الميتوكوندريا هي التركيب الخلوي الوحيد - هذا النوع بالطبع - الذي يحتوي على مادة الوراثة، كما إنها هي مولدة الطاقة اللازمة للعمليات الحيوية بالجسم.

وقد زود الكتاب في عدد محدود من موضوعاته بجداول تشتمل على مصطلحات علمية بالإنجليزية لمن يريد الاستزادة، ولم تجر ترجمة لها خوفا من ألا تعطى الترجمة الدلالة العلمية المناظرة.

ومن المؤكد أن توفير الوسائل المعملية لتطبيق الطرق الحديثة التي تساعد على تشخيص الأمراض الوراثية، وكذا اتخاذ وسائل منع شيوع هذه الأمراض، بالإضافة إلى أساليب التعامل مع الحالات المرضية هي محاور ضرورية في تناول مشكلة الأمراض الوراثية. وسوف يتناول الفصل السابع من هذا الكتاب بعضا من هذه المحاور.

دكتور منير علي الجنزوري

الفصل الأول

الكروموسومات والمادة الوراثية



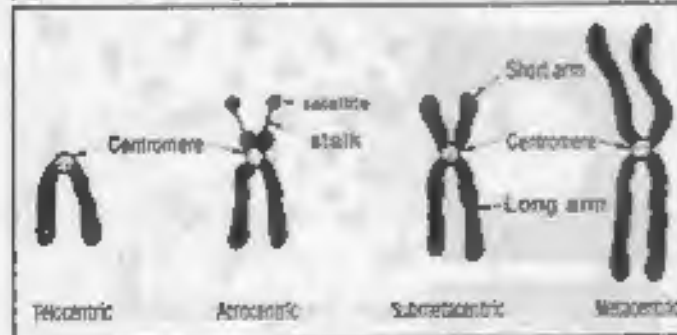
توجد خلايانا على نمطين هما الخلايا الجسمية المكونة لأعضاء الجسم مثل خلايا الجلد أو خلايا الكبد أو خلايا الدم البيضاء، ونمط آخر من الخلايا هو الخلايا التناسلية ويقعد بها الحيوانات المنوية والبويضات. وتكون الطرز المختلفة من الخلايا من مادة البروتوبلازم Protoplasm وتحاط الخلية بغشاء خلوي Cell membrane. ويوضح شكل (هـ) م.ب. ملون) رسماً لخلية جسمية. وتحتوي الخلية على جسم محدد كروي الشكل تقريباً هو النواة التي تحتوي على مادة الكروموسومات التي تتكون أساساً من المادة الوراثية DNA. وتحاط النواة بالسيتوبلازم الذي يحتوي على عدد من العضيات والمكونات منها الميتوكوندريا.

وتحتوي كل خلية - ما عدا خلايا الدم الحمراء الناضجة - على المادة

الوراثية في صورة أجسام عضوية الشكل هي الكروموسومات. وتظهر (شكله أ) قطاع في خلية كذا تبدو بالمجهر الإلكتروني هذه الكروموسومات كأوضح ما يكون أثناء عملية الانقسام الخلوي. أما الخلية في المرحلة ما بين الانقسامات المتتالية لها فتوصف بأنها في المرحلة البينية Interphase، وفيها يحتل الشكل العنصري للكروموسومات، حيث تتفكك مادتها لتكون خيوطاً رفيعة، وتكون مادة الكروموسومات في هذه الحالة جسماً كروياً الشكل في الأغلب، يحاط بغشامين ويعرف باسم النواة Nucleus. ومن الناحية الكيميائية تتكون مادة الكروموسوم من الحمض النووي DNA، ومن مواد بروتينية هستونية Histones بالإضافة إلى بروتينات غير هستونية non-histone proteins.

ويتميز كل كائن حي بعدد ثابت من الكروموسومات في خلاياه الجسمية وأشكال ثابتة مميزة لهذه الكروموسومات. وعدد الكروموسومات في الخلايا الجسمية للإنسان هو 46، وتتراوح أطوالها بين 1 و 6 ميكرومتر.

وعند تكاثر الخلايا الجسمية فإن مادة الكروموسومات بها تتضاعف قبيل الانقسام حتى تضمن أن كل خلية من الخليتين الناتجتين عن الانقسام ستحتوي على عدد الكروموسومات المميز والثابت لهذا الكائن الحي. ويعرف هذا الطراز من الانقسام بأنه انقسام غير مباشر mitosis.



ويوضح الفحص المجهرى أن كل كروموسوم يتكون من جسمين عضويين متوازيين بجانب بعضهما يسمى كل منهما كروماتيد، chromatin، ويتصل كروماتيدي كل كروموسوم عند نقطة تعرف باسم سنترومير centromere. ويمكن تصنيف الكروموسومات على حسب موقع السنترومير إلى أربعة طرز (شكل ٦):

- كروموسوم متساوي القراسين metacentric، (شكل ٦) طرز الكروموسومات حسب موقع السنترومير الذي يربط كروماتيدي كل كروموسوم الطراز المعروف باسم Telocentric لا يوجد في خلايا الإنسان. لاحظ أن الكروموسوم من الطراز المعروف باسم Acrocentric يوجد عند ناحية الذراع القصير لكل كروماتيد جسم كروي صغير يعرف باسم Satellite ويرتبط به عن طريق خيط رفيع.

- كروموسوم غير متساوي القراعين Submetacentric، وفيه يكون السنترومير أقرب إلى أحد طرفيه من الطرف الآخر، وبذلك يكون ذراعاً الكروموسوم غير متساويين.

- كروموسوم قعي السنترومير acrocentric، وفيه يكون السنترومير قريباً جداً من أحد طرفيه، وقد يرتبط هذا الطرف بجسم كروي صغير يعرف باسم النجم Satellite وذلك عن طريق حيط رفيع يعرف باسم Stalk.

- كروموسوم قبلي السنترومير Telocentric، وفيه يكون السنترومير عند طرف الكروموسوم. ولا يوجد من النمط في كروموسومات الإنسان.

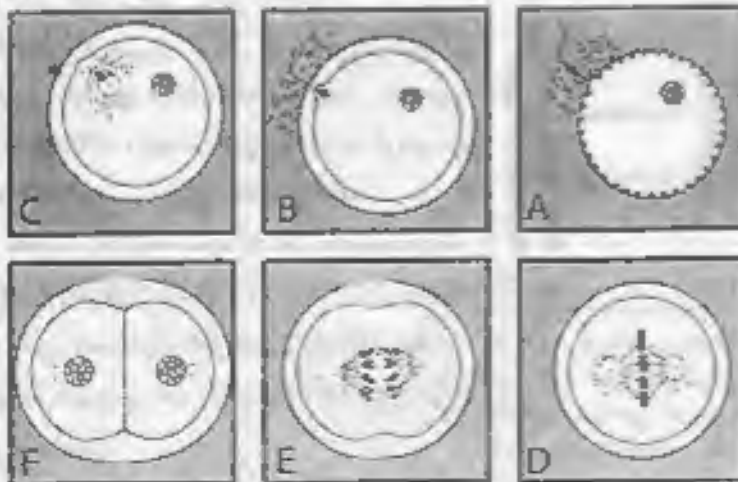
وفي الواقع فإن الخلية الجسدية تمر بدورات توصف كل منها بأنها دورة خلوية Cell Cycle (شكل ٧). وتنقسم كل دورة إلى فترة يتم فيها الانقسام الخلوي غير المباشر Mitosis وفترة بهيئة Interphase. ويلاحظ أن الخليتين الناتجتين تؤولان من الانقسام يكون فيها كل كروموسوم مكوناً من كروماتيد واحد. وتنقسم الفترة البينية إلى ثلاث مراحل، يرمز للمرحلة التي تعقب الانقسام مباشرة G_1 ، والتالية لها S ، والأخيرة G_2 . وفي المرحلة S تضاعف مادة الكروموسوم نفسها. لينتهي الأمر

بأن يصبح كل كروموسوم مكوناً من كروماتيدين، وبذلك يكون كل كروموسوم في المرحلة G_2 مكوناً من كروماتيدين. ثم تدخل الخلية إلى الانقسام مرة أخرى. وبالطبع يختلف طول الزمن الذي تستغرقه الدورة الخلوية حسب طرز الخلايا، كما أن هناك خلايا تخرج من الدورة الخلوية بعد نموها ولا تنقسم بعد ذلك مثل الخلايا العصبية.



أما الخلايا التي تنقسم لتعطي خلايا تناسلية، فإنها تنقسم بالانقسام الاختزالي Meiotic division لتعطي خلايا تناسلية تحتوي كل منها على العدد النصفى من الكروموسومات haploid number of chromosomes. وهذا يضمن أنه عند التزاوج وحدث الإخصاب Fertilization يندمج حيوان منوي مع بويضة - وكل منهما يحتوي على العدد النصفى للكروموسومات - لتنتج خلية تسمى زيجوت Zygote تحتوي على العدد الكامل والمميز من الكروموسومات (شكل ٨). ويبدأ هذا الزيجوت سلسلة من الانقسامات المتتابعة بالانقسام غير المباشر لينتج لدينا خلايا جسمية تكون جسم الجنين وتحتوي كل منها على العدد من الكروموسومات الذي يميز هذا الكائن الحي. ومما سبق نذكر أن كلا من الحيوان المنوي والبويضة في الإنسان يحتوي على ٢٣ كروموسوماً فقط وأن الزيجوت الناتج من اندماجهما معاً يحتوي على ٤٦ كروموسوماً.

(شكل ٨) رسم يوضح الدورة الخلوية. في المرحلة G_1 من الدورة الخلوية يجرى الانقسام الخلوي حيث تتوزع فيه المادة الوراثية بين الخليتين الناتجتين، وبداً فإن كل كروموسوم في الفترة G_1 يتكون من كروماتيد واحد. وفي الفترة S من الدورة الخلوية يتم مضاعفة المادة الوراثية بكل من الخليتين الناتجتين لينتج كل كروموسوم مكوناً من كروماتيدين، وبداً فإن الخلية في الفترة G_2 يكون فيها كل كروموسوم مكوناً من كروماتيدين.



(شكل ٨) إخصاب البويضة بحيوان منوي، وبداً تتجمع المادة الوراثية من المصترين. ويبدأ الزيجوت في الانقسام لينتج منه خليتان، ثم تتوالى عمليات الانقسام بعد ذلك.

ويلاحظ أن الحيوانات القوية على طرازين، أحدهما يحمل كروموسوماً يرمز له بالحرف (Y) - وهو صغير الحجم - وينتج عن إخصاب البويضة به جنين ذكراً، والآخر يحمل كروموسوم (X) وينتج عن إخصاب البويضة به جنين أنثى. أما البويضات فكل منها يحمل الكروموسوم (X)، فهي كلها متشابهة في هذا الصدد. والكروموسومات تحمل الجينات التي تتحكم في الصفات الوراثية للكائن الحي. ويكتسب الفرد منظومة بنائه الوراثية لحظة انقسام الخلية التناسلية للذكر (للحيوان المنوي) مع الخلية التناسلية الأنثوية للأم (البويضة). ويرجع تحديد عدد الكروموسومات في الإنسان بأنه (46) إلى العالمين *Tjio and Levan*، وكان ذلك في عام ١٩٥٦. ويوضح الجدول الآتي أعداد أزواج الكروموسومات في عدد من الكائنات الحية:

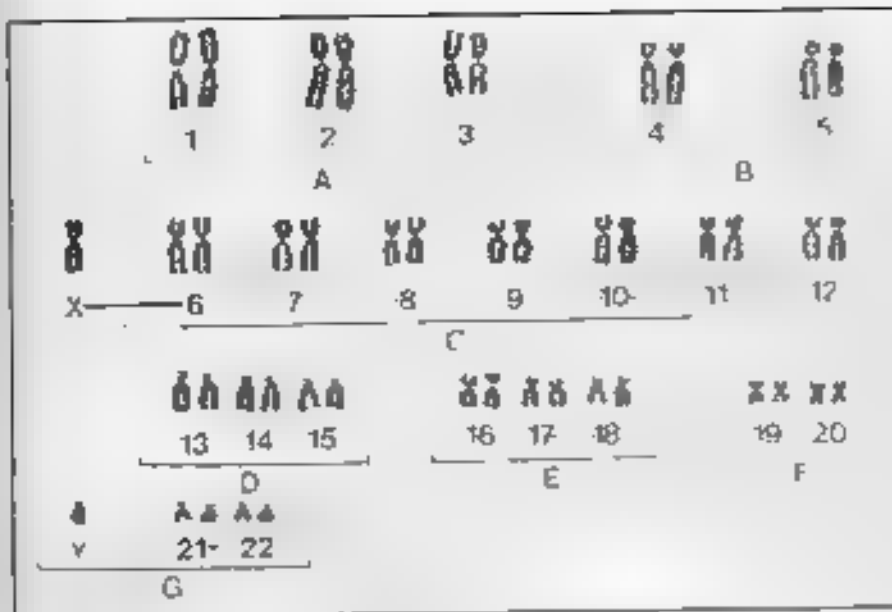
٢	<i>Culex pipiens</i>	اليعسوب
٦	<i>Musca domestica</i>	الذبابة المنزلية
١١	<i>Bufo americanus</i>	الضفدع
١٩	<i>Felis domesticus</i>	القط
٢٠	<i>Mus musculus</i>	الفار المئزر
٢١	<i>Triticum aestivum</i>	القمح
٣١	<i>Equus asinus</i>	الحمار
٣٢	<i>Equus caballus</i>	الحصان
٣٩	<i>Canis familiaris</i>	الكلب
٣٩	<i>Gallus domesticus</i>	الدجاج
٢٣	<i>Homo sapiens</i>	الإنسان

ولشاهدة الكروموسومات في الخلايا الجسمية للإنسان، تؤخذ عادة خلايا الدم أو الجلد أو خلايا نسيج العظم وتدفع الخلايا للانقسام حتى تتعشى كروموسوماتها وتظهر بشكلها المعوي ويتم ذلك باستخدام مواد كيميائية معينة أشهرها مادة *Phytohemagglutinin (PHA)*، ثم يجرى العمل على إحباط تواصل خطوات الانقسام الخلوي حتى لا تختفي الكروموسومات من جديد ويتم ذلك بإضافة مادة كولشيسين *Colchicine* أو مادة *Calcein* وهي مواد تعمل على



(شكل ٩) سحبة من كروموسومات خلية جسمية
لاحظ أن كل كروموسوم يتكون من كروماتيدين

إذابة طموح المغزل وتعمل على عدم تكوينها وبذلك لا تتجدد الكروموسومات ما يجذبها ناحية القطبين ولا تتواصل خطوات الانقسام الخلوي. ولتجنب ظهور الكروموسومات متراكبة على بعضها يضاف للتخفيف محلول منخفض التركيز *hypotonic* مما يجعل الخلايا تنتفخ ويبعد ما بين الكروموسومات، حيث إن تراكب كروموسوم على آخر يجعل عملية الفحص الدقيق متعذرة. بعد ذلك تثبت الخلايا باستخدام كيمائيات معينة، بعد ذلك تسحب بعض الخلايا على عدد من الشرائح الزجاجية ثم تصبغ الكروموسومات بأصباغ معينة مثل *Acetocarmine* أو *Aceto-orcein*، وهذه الأصباغ تصبغ كل أجزاء الكروموسوم. ويمكن بعد ذلك استخدام آلة تصوير خاصة لتصوير الكروموسومات من خلال ميكروسكوب (شكل ٩).



(شكل ١٠) صورة الكروموسومات من طبقه جسميه للذكر الانساني
(مجموعة ١٩: ١٨، ١٧، ١٦، ١٥، ١٤، ١٣، ١٢، ١١، ١٠، ٩، ٨، ٧، ٦، ٥، ٤، ٣، ٢، ١)

ويوصف بحصص مجهرية .
يستقر في وسط جسم كروموسوم
في مركزه قد يكون مستويين في
خطوط وغير مستويين وقد يقع
مستويين قرب طرف كروموسوم
وعند طرفه وعادة ما يعود النصف
منحني هذه الكروموسومات ثلاث
نصفي حاصه من جهة مركزها
ثم يوجد بقية وينتهي بربط
كروموسوم في طرف حبيب
طوبها من الأطول إلى الأقصر
ويسمى هذا الشكل كاريوتايب
Karyotype (شكل ١٠). وبلاحظ
أن الكروموسومات توجد في أزواج
بنسبة فرد كل زوج مع بعضها

وتعطي زوج كروموسومات في أنسار فرد مثلث من ١ حتى ٢٢

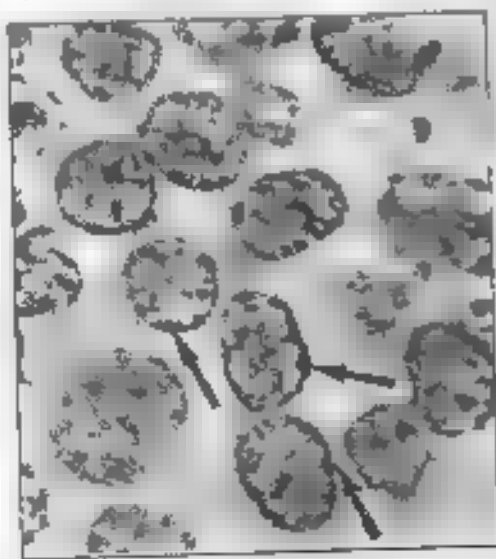
وفي شهر أبريل عام ١٩٥٠ جمیع علم - نورانه الحويه بشریه فی دمر *Down* بانولیات سحدہ لأمريكية ووضعوا
سبب تصنيف كروموسومات أنسار في مجموعات بحيث يسهل ترو لمرستها وتحديد ملامح شهور فيها إن وجد
وقد صفت كروموسومات أنسار في المجموعات الآتية (راجع شكل ١)

مجموعة A	وهي تشمل الكروموسومات من ١ - ٣ وهي كروموسومات كبيرة الحجم ذات مستويين في منتصفها تقريباً
مجموعة B	وهي تشمل الكروموسومات من ٤ - ٥ وهي كروموسومات كبيرة، والمستويين فيها تحت مركزي
مجموعة C	وهي تشمل كروموسومات من ٦ - ١٢ بالإضافة إلى كروموسوم X و كروموسوم Y وهي متوسطة الحجم والمستويين تحت مركزي
مجموعة D	وهي تشمل الكروموسومات من ١٣ - ١٨ وهي متوسطة الحجم والمستويين قرب الطرف ويمرود بنوايع هذه أطرافها قريبة من مستويين
مجموعة E	وهي تشمل الكروموسومات من ١٩ - ٢٢ وهي الصغيرة والمستويين تحت مركزي
مجموعة F	وهي تشمل الكروموسومات من ٢٣ - ٢٤ وهي كروموسومات صغيرة والمستويين تحت مركزي
مجموعة G	وهي تشمل الكروموسومات من ٢٥ - ٢٢ بالإضافة إلى كروموسوم Y و X وهي كروموسومات صغيرة حد ١ مستويين قرب طرفها ويمرود بنوايع <i>Satellites</i>

وبلاحظ أن كروموسومي بشو (*Sex chromosomes*) أحدهما مصدره الأب والآخر مصدره الأم. وفي الذكر
يكون كروموسومي جنس XY حيث يكون مصدر كروموسوم X هو الأب و كروموسوم Y هو الأم وفي الإناث يكون
كروموسومي جنس XX حيث يكون مصدر أحد الكروموسومين هو الأب ومصدر الكروموسوم الآخر هو الأم

وقد لاحظ العلماء عند توزيع الجينات على الكروموسومات *Chromosome mapping* لعدد من الكائنات الحية أن مجموعات من جينات محصورة *blocks of closely-linked genes* في الإنسان يتواجد مظهرها على كروموسومات لقار *mouse* ولاشك أن ذلك يثير الدهشة وتوصف هذه المجموعات من الجينات بأنها *Syntenic*، وتسمى هذه الحالة *Chromosomal synteny*

وفي عام ١٩٤٩ اكتشف العالم الكندي *Burr* و *Bertram* خبيبة صغيرة تقع إلى جانب النوية في الخلايا العصبية لإناث القط . هذه الخبيبة لا توجد في أنوية خلايا الذكور . وسرعان ما اكتشف أن هذه الخبيبة توجد في أنوية خلايا جسم أخرى لأناث حيوانات ثديية أخرى، ونكش في هذه حالات مع ملاحظة لمسطح لداخلي لعلاى الموى، وقد سميت هذه الخبيبة (جسم *Burr body* أو كروماتين الجنس *Sex chromatin* (شكل ١٤) وفي خلايا الدم البيضاء مشكلة المودة *polymorphonuclear leucocytes* يتغير جسم بار بالسواة عن طريق عمق رفيع يتكون تركيب بوصف بأنه مضرب الطيلة *drumstick* (شكل ١٥)



(شكل ١٤) خلايا من عظام نخوص الفم الأسنوم تشير إلى جسم . الذي يقع على السطح الداخلي لخلاف نواة الخلية



شكل ١٥ جسم بار. جسيمات مربعة مع حافته جميعها حادة . ليس يحدد تصديق أن من في الكروموسوم إلى سطح مرقبة وجميع في ك نسخة غير بـ نـ قد وفي جميع الحالات بعد توافيق من طرفي لائق . مستوي

وقد قدمت عامه التوراث ماري ليون Mary Lyon عام 1961 فربما عرف باسمها *Lyon hypothesis* لتفسير وجود جسمين ويصور هذا الافتراض في صورة خبيطة هي عبارة عن خط كروموسومين (X) يوجد في خلايا جسمية للإناث، حيث يوجد على صورة مكثفة *Condensed* وبالتالي غير نشطة في الخلايا في المرحلة البينية *Interphase* بينما يكون الكروموسوم الآخر موجوداً على صورة ممتدة *Extended* في هذه المرحلة، فلا يرى بالمايكروسكوب الضوئي إلا أن يوجد كروموسوم (X) واحد في صورة مكثفة *Extended* حتى تؤدي به عليه من حيث دورها التوراثي داخل الخلية بينما يوجد الكروموسوم (X) الآخر - إن وجد - على صورة مكثفة غير نشطة (جسم ثان)

ويصنع نسي غشية تكتفي كروموسوم (X) بوضع جسمه
ومن بعد ذلك يدور يدور في هذه غشية (X) بعد ذلك
ويبدأ هذا التحدية في خلايا الجين (X) في بيض من
١ - ١٠ - ١٠ طية، ونحوه كل خلية في هذه مرحلة تكتفي
تقدم من لام، وذلك بوضع خدما هو جسم من نسي ندي
بخلاب من كل خلية من هذه بخلاب بجميمة سيكون حسب
تقدم من لام، وحيداً يربطه من لام بتغير بخلاب و موت
بجين فائل من نكتيف من كروموسوم في معصم خلاب بجر
خلاب الجسم فيمي الموت تحت تأثير نشاط الجين النسر
سيكون كروموسوم (X) معترفاً ومعتكاً Extended وجينات بشر

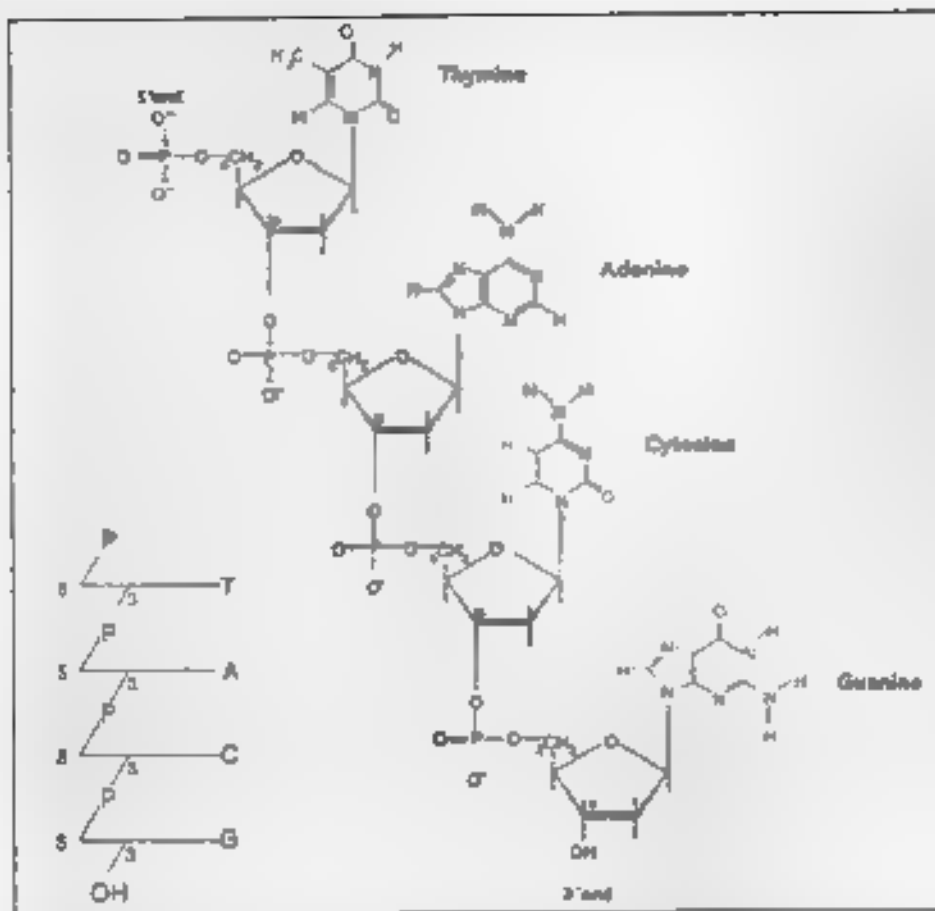
اشکری، س. س. تحقیقات در مورد *Aspergillus fumigatus* و بیماری
سنگت جسد و معالجات تصفیه و بازسازی فیلتر با استفاده
از $Ca(OH)_2$



لهذا نحن نعتبر أن (X) هي مجموعة جبرية على $L_\infty(\mathcal{L})$ هي مجموعة جبرية على $L_\infty(\mathcal{L})$.

سيكون كروموسوم (X) متفرقا وممتدا *Extended* وجيناته مشحنة

ومن انهم اي بشر
كرومانيون ذو سمات (شبيهة) مع احد حبيثت اعن بكرة موسووات يمشو مع جري و جد من
حيض DNA

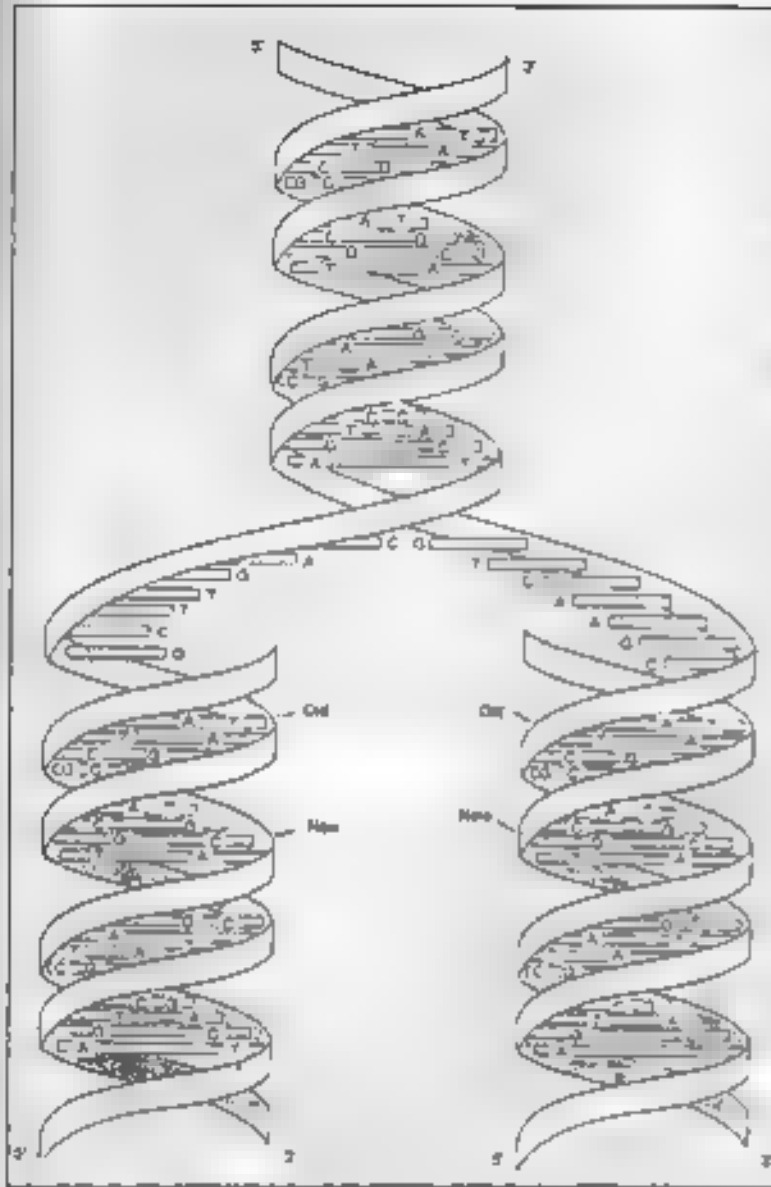


الشكل ١٠: ارتباط النيوكليوتيدات مع
على أحد شريطي حمض *DNA* لاحق
أن نرى الكربون رقم ٣ في النيوكليوتيد
تتصل حتى للسوط بها الارتباط
بنيوكليوتيد جديد، ولذا يسمى هذا
الشريط *3' end*، ولأن مجموعة
الفسفات للنيوكليوتيد المبني هي
سود بها الارتباط بنيوكليوتيد جديد
ولأن مجموعة الفوسفات هذه مرتبطة
بذرة الكربون رقم ٥ في جزء السكر
ولذا يسمى هذا الطرف *5' end*

ومن أمثلة أن نلاحظ الملاحظات الآتية على تركيب جزء *DNA*

- ذرة كربون رقم (٣) في جزء السكر *deoxynucleotide* الواقعة عند نهاية شريط *DNA* تحمل المجموعة *OH*، ووجود هذه المجموعة ضروري عند حمض *deoxynucleotide* جديد عند هذه النهاية بشرط يمكن ٢٠
- عند طرف جزء *DNA* نجد أحد اثنين من يمينه وجود المجموعة *(OH)* عند ذرة رقم (٣) في جزء السكر بينما عند شريط الآخر عند طرف يمينه وجود مجموعة الفوسفات متصلة بالذرة رقم (٥) في جزء السكر وعند الطرف الآخر في جزء الشريط لا يوجد يمينه وجود مجموعة الفوسفات متصلة بالذرة رقم (٥) في جزء السكر بينما شريط الآخر يمينه وجود مجموعة *(OH)* عند ذرة رقم (٣) وهذا يعني أن الشريطين في كل جزء متوازيين عكسياً *antiparallel*
- في جزء الفوسفات يستخدم مجموعتين من مجموعاته السببية الثلاث في الارتباط مع جزء السكر الذي يسبقه وجزء السكر الذي يليه بينما تبقى المجموعة السببية الثالثة في جزء الفوسفات حرة. هذا يعني جزء حمض *DNA* شحنة سالبة (راجع شكل ٢) وهذه خاصية مهمة يعتمد عليها فصل عديد مادة الوراثة كهربائياً على لوح بجلياين كما سبق في موقع آخر من هذا الكتاب ومن الجدير بالذكر أن لكل جزء أو نوع من الكائنات خصوصية في مادة *DNA* الوراثة لتوجد به

وتحذر لاشارة إلى العالم أليسر بونينج *Linus Pauling* - الذي يجلس لهالة لعصرى نذكر أن أحد روين على كرسية في معهد كاليفورنيا - زعمين أنه يدعى (كوري) *R.B. Corey* كان قد نشر في عام ١٩٥٣ بحث عن تصويره سبباً جريئاً لحمض *DNA* ونشره في مجله *Proc. Natl. Acad. Sci.* وكذلك في مجله *Nature* وقد عرض (بونينج وكوري بحثهما قبل نشره على (روسلون وكريك) مما اعتبره الأخير أن تصرفاً ودياً وكان النموذج الذي قدمه (بونينج وكوري) تعاد



شكل ٢: نموذج جزيء DNA حيث يتركب من الأجزاء من بنيتها الجسدية. في هذه الحالة، شريط جديد (ج) هو شريط جديد يتم إنشاؤه من الطرف ٥' إلى الطرف ٣' ويمكن أن يتكون من شريط جديد (ج) أو الحمض DNA بأكمله من جزيء واحد.

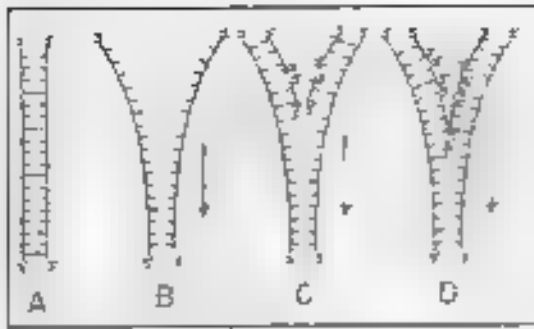
جاءت أمماها لقاعدة (Z) هي الشريط الجديد والعكس بالعكس كذا، كانت قاعدة (A) هي الشريط القديم، جاءت أمماها لقاعدة (C) هي الشريط الجديد والعكس بالعكس.

ومن أهم - يذكر أن فصل الشريطين القديمين معصوف عن بعض يرمز إليه يسمى DNA helicase وأن إضافة نيكليوتيدات واحد نحو الآخر ليد الشريط الجديد يرمز إليه DNA Polymerase.

ويوضح شكل ٣٧ تحقيق الشريطين الجديدين بعد أن لايجد ٦٠-٦٥ و ٦٥-٦٠ على صورة قطع صغيرة $Segments$ يتم ربطها معاً فيما بعد بواسطة نيكليوتيد DNA ligase. فمفصل بينهما هو أن اتجاه تحييد القطع أمام حد الشريط القديم هو عكس اتجاه تحييد القطع أمام شريط جديد. وهذا هو اتجاه تحييد حقيقي الشريطين القديمين منه يتركب عكسياً.

عكس النموذج الذي قدمه (وايسون وكريب) ، ويقوم بن سلاسل نووية والسكرات المتأخر ، بينما تقوم الشريطينية لتخرج وبها هناك ثلاث سلاسل لتجرب - وبها سلاسل وبالطبع م يوفى وطسور وكريب على هذا النموذج ووجهها بيه انتقالات عوييه كانت بالطبع على حق

وبجزيء حمض DNA القدرة على مداعبه $Replication$ بها (شكل ٢١). ويتم ذلك عن طريق فك ارتباط الشريط الجزيء عن بعضها وذلك بكسر الروابط الضعيفة التي تربط بين الذي أوكسي نيوكليوتيدات انقالبه ويسمح ذلك تراص دي أوكسي نيوكليوتيدات جديدة أمام كل شريط وارتباطها بالنيوكليوتيدات الموجودة بشريط القديم. وكذب ربطها ببعضه تكون شريط جديد، وبهذا يسمح لهذا جزيء من حمض DNA ، وفي كل جزيء شريط قديم وشريط جديد. ويلاحظ أنه عند بناء الشريط الجديد فإن مجموعة الفوسفات الذي أوكسي نيوكليوتيد الجديد ترتبط بالسكر في الذي وكسي نيوكليوتيد السابق عند - رة الكربون رقم ٣ بالسكر و ٥' هذا لا يربطه بشريطه على وجود مجموعة OH متصلة بكرة كربون هذه وعلى عن بهما ، تتابع قواعد اميروجينية في شريط قديم هو دي يهتند تتابعها هي الشريط الجديد في كسب قاعدة سيمر وجينية على الشريط القديم (A) مثلاً



(شكل ١٢) صورة مخطوطة توضح انفسه تفكك جزيء DNA لاجزاء اجزاء الاسيد في هذه الترسيع الجزيئات عند (C) حيث لايت اذ يكون الترسيع في الاكسجين في الازيد *lignin* يقوم برصد قطع DNA مخطوطة طبقات لتكملي لآخر ليس يكون طبقات برفان بله من جزيء واحد

يحدث تصاعد جزيء حمض DNA في مرحلة بيئية وهو لا تقسم حموى سؤ يحدث في خلايا جسمية حتى يحدث تقسم نفس في عدد ثوبه

بعد جزيء DNA معطه يتك (ي يحدث *Denaturation*) كسر الرابطة هيدروجينية التي تربط شريطي الحمض ويمكن الحد من ذلك عملياً بغير من جزيء. في مرحلة حر ٥٠ كلف من ٩٠ درجة مئوية والدرجة من هيدروجيني كبير ٥٠ درجة مئوية. في مركبات كيميائية عضوية مثل بيوريا و غورد هيدروجيني. في جزيء دنا يمكن عدد رباط هيدروجيني كما كان من قبل. في بوقرب نظروف مبدئية لذلك من درجة حريرة وموسوى جزيء هيدروجيني ونفسه جزيئي ويطلق على عملية إعادة ارتباط جزيئي *Renaturation* و *Hybridization*

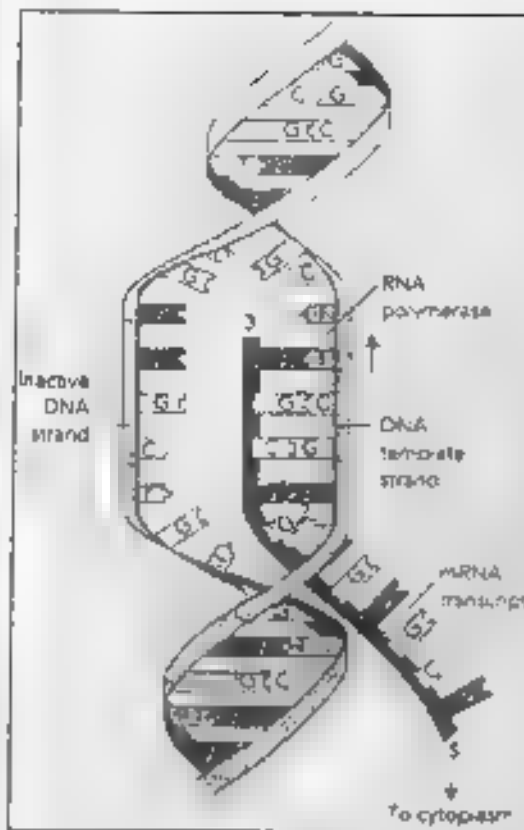
أحد لآثاره في جزيئات حمض حموى كل منها على نفسه من عظيم في مستويات متعددة حتى تتسع بها مادة جزيء فعلي سهل المثال تحتوي بحنية بشرية واحدة على ١٧٤٠٠٠٠ من جزيئات DNA وتحتوى بعض خلايا حشرة - بوفلا على ٩٧٠٠٠٠ من هذا الحمض في بحنية الفو حدة ويريد من لايف - نكر - كروموسوم رقم في خلايا - بينج هوية (ميكرومتر ويحتوى على ٧٢٠٠٠٠ من حمض DNA) بينج مقدار بطى هذا ١٠٠ مرة وقد قدر - بدي و حد بيكوجرم من حمض DNA بمقد صولا في حوالي ٣١ سم

دور أساسي لحمض DNA - من حيث - هو تخزين المعلومات الجينية قصوى في بناء جسم الفرد وحمضه وتحديد خصائصه وقد في تحديد طبيعة من نضجه و - من ويمكن تصنيف جزيئات في بروتينات - من وتصنيفه مثل البروتينات في تتحكم في مسار بيولوجية جزيئات البروتينات والاعمال والكرياتوفهرات - من بروتينات سميكة بعضا بيلار - من تتحكم في مسار الجزيئات - من مركبات مختلفة غير عضوية - حموى كما - معظم بروتينات بروتينات وفي ذلك - من بروتينات ديميدات شبيهة في تتحكم في بحريه تركيب حمويه - كبر - من خلايا وهما بروتينات تركيبية مثل كبر بين النشعر وكولاجين عظم وهما بروتينات تنظيمية - شبيهة في بولت نفسه مثل لأكبر - من وسوسين الذين يعملون في حركة العضلات وتقدمهم بنائها وهناك بروتينات بحنى الجسم من حدوث حريف وخرق نكور لاجسام مصدرة (تخبر مدعى) وغير ذلك الكثير ومن هذا في جزيء DNA دور عظيم في تحديد لبناء الحموى والتحكم في وظائف هذه خلايا

والتحكم لاجسام لاهمية هي وحدت لبناء الازوية بروتينات وهناك ٢٠ حمض اميني تدخل في بناء البروتينات في نفس النماء على حمض كز حمض فيمن رمزاً من ثلاثة حروف ؛ من حرف واحد (شكل ملون ٢٣) وتختلف انواع البروتينية من بعض الحمض الحمويه من هذه لاجسام لاهمية عسرين كما يختلف عن بعضها في ترتيب هذه لاجسام لاهمية وكذلك في عدد جزيئات لاجسام لاهمية مدخلة فيه وكذلك في عدد سلاسل مدخلة في بناء البروتينات فضلاً على ذلك فإن الشكل ثلاثي البعد الذي يحدده جزيء البروتين يجب دور هذا في تحديد خصائصه على - حمض DNA لا يقوم مباشرة بنقل تخليق بروتينات - من بله يد تد من حريف وسيط هو حمض ريبونوكليوتيد

Ribonucleic Acid الذي يعرف باسم RNA

ويكون جزيء حمض RNA من شريط واحد ويتخلق هذا الشريط امام احد شريطي حمض DNA وعلى ذلك ترتيب ربحات البناية في شريط حمض RNA (وهي تعرف باسم ريبونوكليوتيدات) يتحكم فيه ترتيب الذي وكسي بيوكليوتيدات



شكل ١٤: Transcription عملية صنع جزيء RNA من جزيء DNA

في سريط DNA الذي يتجه جهة بحسب جزيء RNA (سكر ٢٥) ويلاحظ أنه أثناء عملية تحقيق سريط جزيء RNA من جزيء DNA يوجد القواعد النيتروجينية (T) في سريط DNA بوضع قاعدة A في سريط RNA الذي يتجه جهة كما يلاحظ أنه عندما يوجد جزيء غير زوجي (A) في سريط DNA بوضع بقاعدة نيتروجينية (U) في سريط جزيء RNA ويرمز بها بالحرف U وسرير من ... - - - - - قاعدة T لا توجد في جزيء RNA ور ... - - - - - قاعدة U لا توجد في جزيء DNA

ويتم تخليق RNA في نواة الخلية، وتسمى هذه العملية نسخ Transcription، ثم يخرج جزيء RNA المخلق من النواة إلى السيتوبلازم يقوم بوظائفه

والواقع أن جزيء DNA ينسخ عدة طرز من جزيء RNA يمكن تصنيفها كما يلي

- جزيء RNA الرسول (messenger RNA - m-RNA). وتكون

الببوتيدات التي يتكون منها شعرات وراثية - حيث تقل كل شعرة على جزيء أميني معين، وقد يحتوى الجزيء من هذا الجزيء على مجموعة أو أكثر من التقادعات غير الضرورية مما يستلزم التخلص منها ثم يجري بعد splicing لأجزاء أخرى ضرورية من جزيء m-RNA

مع (شكل من ٢٥) وفي نهاية ترتيب جزيء جزيء m-RNA عند يعرف بالريبوسومات تحرى عمده بدرجة جزيء m-RNA

سلسلة من الأحماض الأمينية مرتبطة مع بعضها ومعرفة بمجموعات من الأحماض الأمينية الببوتيدات غير الضرورية في جزيء مادة الورثة DNA باسم البروتينات Introns يعرف بالمجموعات الضرورية من الجزيء باسم (الكسومات) Exons

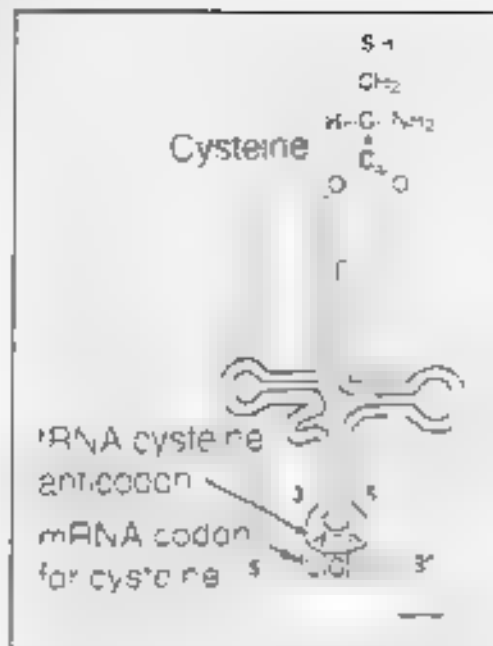
- جزيء RNA الريبوسومي (ribosomal RNA - r-RNA) وهو لا يترجم حيث يدخل في تكوين الريبوسومات التي هي عبارة عن جسيمات صغيرة توجد في السيتوبلازم خلية وتتكور الريبوسومات من البروتينات وجزيء RNA الريبوسومي وتحتل الريبوسومات دوراً هاماً في آلية بناء سلاسل الأحماض الأمينية مكونة الببوتيدات

- جزيء RNA الناقل (transfer RNA - t-RNA) وهو متعدد التحرك ولا يترجم وكل طرز يمكن أن يرتبط بجزيء أميني معين لإشراكه في بناء سلسلة حمض الأميني التي تكور البروتين ويعتمد طرز الجزيء الأميني الذي يرتبط بطرز معين من هذا الجزيء على شفرة مضادة anticodon التي يحملها هذا الطرز من الجزيء شكل ٢٦ وتحتل جزيئات جزيء RNA الناقل دوراً أساسياً في آلية بناء البروتينات

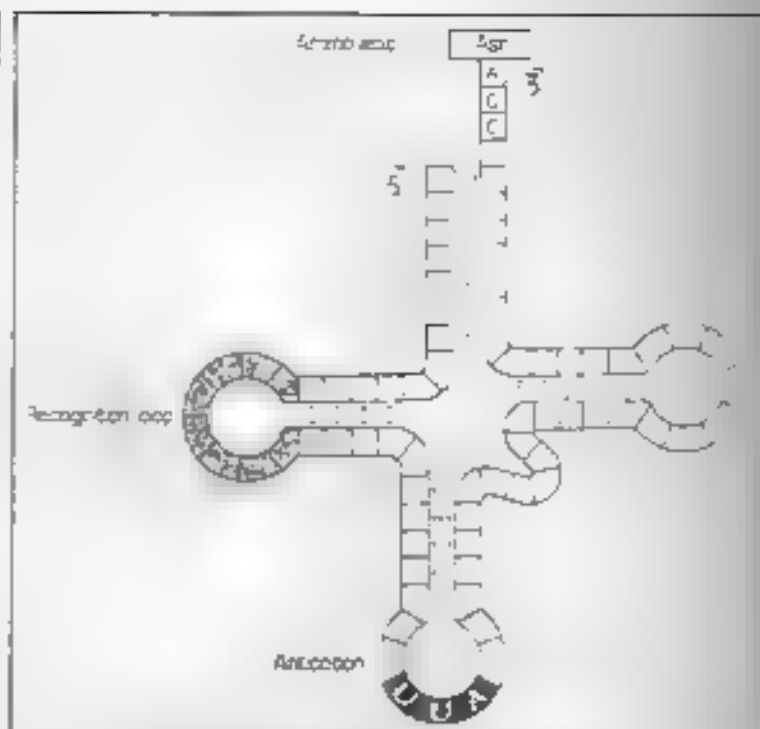
جزيئات RNA النووية الصغيرة (snRNAs) تتحد بجزيئات نشوطة من هذا الجزيء مع جزيئات بروتينية تتكون جزيءاً صغيراً يسمى جزيءاً صغيراً (جزيءاً ريبونوكليوبروتين صغيراً small ribonucleoprotein particles - snRNA) وتقوم هذه الجسيمات بجمع splicing الكسومات في m-RNA مع بعضها بعد فصل الإلترونات من m-RNA الأولى وبعد إنتاج m-RNA الناضج والذي قد يترجم إلى بروتينات في خلية ثانية

جزيئات RNA السيتوبلازمية الصغيرة (scRNAs) Small Cytoplasmic RNAs تحتل هذه الجزيئات دوراً هاماً في نقل البروتينات protein trafficking في خلية ككثبات حقيقيات نواة ترى ككثبات لتي فيها

نخبة نواة كجسم محدد



(شكل ٢٧) رسم يوضح ارتباط التيرازين (Cys) على حمض
 RNA-anticodon مع شفرة anticodon على حمض
 RNA-anticodon. لاحظ أن جزيء tRNA يرتبط
 عند طرفه بالحمض الأميني المقابل للشفرة.



شكل ٢٨ جزيء tRNA بعد إضافة حمض شكري. التيرازين (Cys) يرتبط عند طرفه بالحمض
 الأميني المقابل للشفرة. لاحظ أن جزيء tRNA يرتبط عند طرفه بالحمض الأميني المقابل للشفرة.

الحمض الريبوزي الناقل (Transfer Ribonucleic Acid (t-RNA) (شكل ٢٧، ٢٨)

تطوّر سلسلة الحمض الريبوزي الناقل على نفسها لتكون شكلاً أشبه بورقة نيرسيم وترتبط بعض قواعد نيكلوجينية
 بوجهة بعضها، وعند نهاية آخرها جزيء - تقع ثلاث قواعد نيكلوجينية تكون - يعرف باسم الشفرة المضادة
 anticodon وهذه الشفرة المضادة هي التي ترتبط بشفرة (الشفرة هنا) هي جزيء حمض mRNA. ويلاحظ أن الطرف
 3' بسلسلة حمض t-RNA تنتهي بالشفرة CCA، ويرتبط الحمض الأميني بجزيء t-RNA عند سكر نيريبور بجزيء
 آخر. الطرفي ومن ثم أن سكر التيرازين يرتبط بأحد جزيئات t-RNA يعتمد على طراز الشفرة
 المضادة التي يحملها عند نهاية شفرية بجزيء

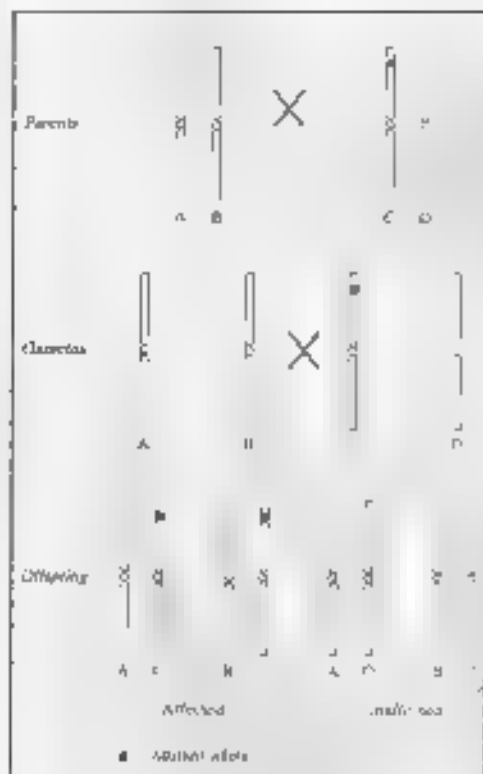
لريبوسومات.

ريبوسومات جميعها دقيقة توجد في سيتوبلازم الخلايا ويبلغ عددها في بعض خلايا الثدييات (١) ملايين في
 خلية واحدة. ويقدر وزن ريبوسوم بوحدة يعطى عليه اسم Svedberg unit (S) وهي وحدة تأخذ وزن ونسبة في
 الاعتبار كما يدير أنباء الطيف المركزي. وتتكون الريبوسومات من وحدة من جزيئين أحدهما يخلق عليه اسم وحدة كبيرة Large
 subunit والآخر يعرف باسم الوحدة الصغيرة Small subunit. وتتكون كل وحدة من بروتينات وحمض t-RNA
 ويوضح شكل صور (٢٨) أنه في ويات سوية Prokaryotes تكون الريبوسومات كلها 70S ووحدة كبيرة 50S
 والوحدة الصغيرة 30S. أما في حقيقيات نواة Eukaryotes فإن الريبوسومات كلها تكون 80S والوحدة الكبيرة 60S
 والوحدة الصغيرة 40S.

ويوضح هذا الشكل أيضاً مقارنة بين البروتينات المتواجدة في الوحدات الكبيرة والصغيرة لريبوسومات أويات سوية
 وحقيقيات سوية.

- يتم الارتباط بين الحمض الأميني الأول وحمض $tRNA$ المرتبط مع الحمض الأميني الثاني الموجود في موقع A
- تتحرك ريبوسومة في الاتجاه (3') بمعدل سرعة واحدة تستوعب شفرة ثنائية وتخرج من حيز الشفرة الأولى وفي وقت نفسه ينضم $tRNA$ المرتبط بشفرة الأول ليصبح حر في نسيوبيلارم وبذلك يتم حثلاث مواقع P في ريبوسومة بحمض $tRNA$ يحمل حمضين أمينيين، ويصبح الموقع A شاغرا
- ياتي حمض $tRNA$ جديد (له سرعة معادلة مناسبة لتتعدد في موقع A وحاملا حمضه لاميني، يرتبط في موقع A
- ينضم الحمض لاميني في موقع P المرتبط بالحمض الاميني في موقع A ثم ينضم حمض $tRNA$ في موقع P إلى أرسية السيترولارم وتتحرك الريبوسومة في الاتجاه 3' بمعدل سرعة جديدة وهكذا تتكرر هذه خطوات حتى يفر ريبوسومة أو حتى يفرغ لإيقاف ثم يبقى لإسبارة بيها وعندئذ ينضم ريبوسومة عن حمض $mRNA$ وتعمل سلة لأحوص لامينية هي ثم تحلها
- ومن الجديد بالذكر ان "الجزء" في بوحدة هو حمض $mRNA$ الذي يرجعته في وقت نفسه بواسطة عدد من ريبوسومات هي ترتبط بالجزء في شكل متتابع ويظهر - بت - سطح آخر مطلوب من جزيء $mRNA$ يتم عدة مرات لإنتاج عدد كبير من جزيئات $mRNA$ المتعاقلة
- وبالاحاطة ان نسبة عدد جزيئات نسبة الاحماض لامينية حكومة بمعدل سكراتلاني لا يحد بعيب وقد نشأ رويته كيميائية بين اجزائها خمسة كما قد يتكون البروتين من عدد من سلاسل هيدريد بيبيد التي قد تتكون بيمها ارتباط كيميائية
- وتحتاج خطوات مختلفة لتكوين سلاسل عديد الببتيد. يكتفى من الارتباط والمواد الكيميائية مختلفة هي ثم تذكر ان استهدافا لتلبيط





(شكل ٣٤)

نفس المبدأ ينطبق على الأمراض الجسدية المتنحية حيث أن كلا الوالدين غير مصابين بالمرض.

أمثلة لتوريث الصفات

يوضح شكل (٣٤) كيف يمكن أن تنتج صفة كروموسومية سائدة من تزاوج شخصين غير مصابين بالمرض. ويوضح كيف تنتج صفة كروموسومية متنحية من تزاوج شخصين مصابين بالمرض. ويوضح كيف تنتج صفة كروموسومية سائدة من تزاوج شخصين غير مصابين بالمرض. ويوضح كيف تنتج صفة كروموسومية متنحية من تزاوج شخصين مصابين بالمرض.

Autosomal Dominant Diseases

Disease	Frequency, 1000 births
Phenylketonuria	1
Marfan's syndrome	2
Polycystic kidney disease	10
Hypercholesterolemia	6
Albinism	5
Hyperparathyroidism	6.9
Myotonic dystrophy	0.3
Congenital spherocytosis	0.2
Polymyositis	0.1
Dominant blindness	0.1
Other autosomal dominant diseases	1.1
Others	1.0
Total	10-1000

ويوضح شكل (٣٥) كيف يمكن أن تنتج صفة كروموسومية متنحية من تزاوج شخصين غير مصابين بالمرض. ويوضح كيف تنتج صفة كروموسومية سائدة من تزاوج شخصين مصابين بالمرض. ويوضح كيف تنتج صفة كروموسومية متنحية من تزاوج شخصين غير مصابين بالمرض. ويوضح كيف تنتج صفة كروموسومية سائدة من تزاوج شخصين مصابين بالمرض.

Autosomal Recessive Diseases

Disease	Frequency, 1000 births
Cystic fibrosis	0.5
Recessive mental retardation	1.5
Congenital deafness	0.2
Phenylketonuria	6
Spina muscular atrophy	1
Recessive blindness	0.1
Adrenogenital syndrome	0.1
Mucopolysaccharidoses	0.1
Others	6.9
Total	2-1000

□ ذكر طبيعي

○ أنثى طبيعي

□=○ نكاح

□=○ زوج لا قرب

□-○ نكاح إجباري بعد سن 15



توأم من ريجونين مختلفين



توأم من ريجونين

شق الجذع غير معروف

عدد الأفراد من كل شق 2, 3

الإشارة إلى فرد معين في الخريطة (///)

ذكر الصفة ظاهرة عليه

أنثى الصفة ظاهرة عليها

فرد خفي على جين على كروموسوم جنسي

فرد يحمل جين مسطح على كروموسوم X

فرد ميت

مجهول روت ميت وغير معروف سنو



أنثى لها نسل من رجلين

زوج بلا إيجاب

اسم يسير في شخص ذو الذي ظهرت فيه الصفة موضوع الدراسة *Proband*

(*Propositus* للذكر، *Proposita* للأنثى)

حدوث طلاق

حامل *Pregnant*



توأم قهر متأكد من أنهما من الراجوت نفسه

الشذوذ الكروموسومي - الجينات - طفرات الحمض
- طفرات صندوق التعاش - الجينومات الكاذبة
الاجزاء الوراثية المتبقية - اصلاح الدنا

يحدث بناءً لامتصاص الأيونات لتكوين جسيمات - بعض الجزيئات - ساحة من نكروموسومات بهيكل قل و أكثر من نصف عدد نكروموسومات - وغالب جزيئات هي تعريب جسيمات في أنسار هي حيوان - جسيمات على ٢٢ أو ٢٤ كروموسومات ويهبط يختلف عدد الكروموسومات بعد الإخصاب يتكون بجوت يحتوي على ٤٧ و ٤٥ كروموسومات، أي إما أن يحتوي على ثلاث نسخ من حد كروموسومات *trivalency* أو - يحتوي خلافاً على نسخة واحدة من حد نكروموسومات *monovalency* على سريته ونشأ عدد بخانة عند عدم - لا تسمى *non-disjunction* (نشأ غير الاعتمادي *non-replicative* في الانقسام الخلوي). بين الكروموسومات - يجرى زيجور كروموسومين لا يجرى زيجور - في هذه واحدة ويجرم نهاية أخرى من حد الكروموسومات أو نكروموسومين زيجور يتكون نهاية جسيمات يحتوي على ٢٤ كروموسومات أو جسيمات يحتوي على ٢٢ كروموسومات - وعند حدوث الإخصاب يتكون لدينا زيجوت يحتوي على ٤٦ كروموسومات و ٤٥ كروموسومات كما سبق بيان وفي حالتيه يؤدي ذلك إلى تكوين فرد يعاني من مشاكل متعددة بسبب اختلال البنية كروموسومية له - كما سبق في بعض حالاته - حيثما نشأ حالة من التواء عصباني *translocation* كـ - بطور بعض خلايا - فرداً على حد - جسيمات من نكروموسومات ٤٧ - وبخروج بعض الأخر على عدد ٤٦ كروموسومات وينتج فرد غير شذوذ كروموسومي غير أن هذه خلايا - بناءً لامتصاص الطبيعة - ساحة في برزخه الأولى لتكوين الجسيم



تترتب ايامه الازليه في نكروموسوم
وفق تسلسل معين يوصف باسمه الطبيعي ،
ويصغر هذا الترتيب سلامة بعين جدير
عن نفسه وذكر يحدث في بعض الاحيان
ان اضطراب موقع جين او اكثر مما يؤدي
الى تمسكه طبيعه بخصص تكون بعد التوريث
منه من جانب هذا الاضطراب بجميحات
ويوصفه شكر بعاج هو هذه
الاضطرابات في م د انكروموسوم

(ب) ۱۔ یہ جو کچھ کہہ رہے ہیں ان کی بات پر یہ جواب دینا چاہیے کہ
 اللہ تعالیٰ نے ان کو جو کچھ کہا ہے وہ سب سچ ہے۔

Translocation (١) النقل

[illegible]

(ب) البز *Defecton* و نكروموسوم الحلقى *Ring chromosome*.

في هذه الحالة ينفذ الكروموسوم جزء من جينده. وعندما يستلزم إجراء تغيير مهم يحدث *accrual frequency* وب
حدوث يتكرر في نوى الكروموسوم. يوصف التغيرات الجينية بأنها *senctary* ذلك ب. الكروموسوم ينتف ويصطب نهاياته مع
ويوصف الكروموسوم بأنه حلقى *senctary*

(ج) التضاعف *Duplication*

في هذه الحالة يحدث تقاطع بحرية من عدة كروموسومات ويخرج نكبي ما يحدث خلال طوطي التخالص *chiasma* والعبور *Crossing over* انفسر تحدث خلال الانقسام لاحد الذي تسميه هذه العملية التماسية حيث يحدث عبور غير متكافئ بين كروموسومين متشابه *unbalanced crossing over* يؤدي الى زيادة في حجمه ونقص في الآخر

(٤) الإزالة *Deletion*

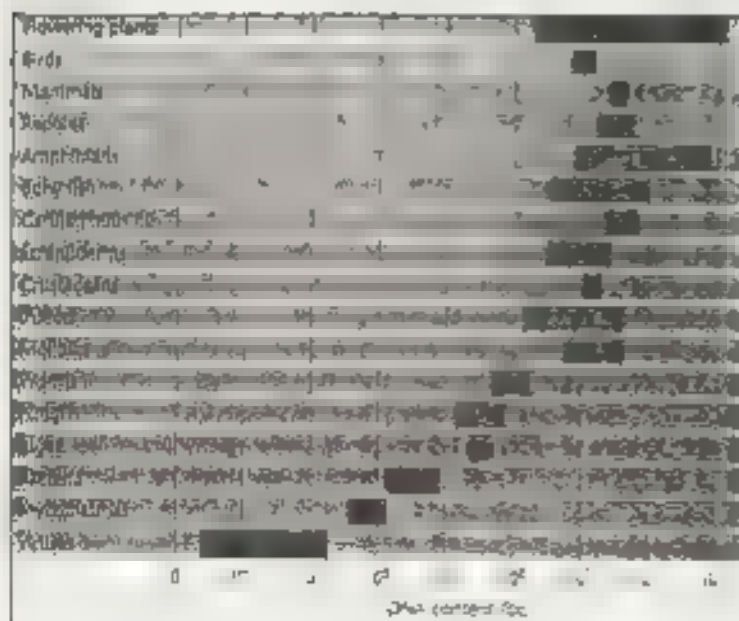
وہاں یحذرت کسرس فی الکروموسوم دستف سعتہ و حقتہ ہوں کسرس ۸ بعد انصاف ہیاقی کروموسوم و د کان
نکسرس ہنی حد جاسی کروموسوم بوضف لانقلاب پارکسونٹک و د وقع استورومور ہوں نکسرس بوضف لانقلاب
پارکسونٹک

(هـ) الكروموسوم المتساوي *Isochromosome* :

ہد سطر ہیر سہری میں نیکروموسویت حدت ہے مقتہی ہر لحد ہر امی انکروموسووت و تصاعف ندرع الآخر وقد پشا حد،
نظر دس طریق کسر مسرور ہر - اشد، الانقصہ - حوی - فرغہ بدلاں کسرہ فی رجاء ہوی وہد یحثوی کی کروموسوم
سایج ہر سترع میں کہ، میں نیکروموسووت ہر معنی ہر کی کروموسووت تصاعف ہے ہر ایجیدت، لآئہ ہتکوں میں ہر سترع میں کل
کروماتید) و تنقصہ جہانتہ انراام الآخر

وهذا اتفاق بين مستعديي هي علم نورية الطوبى *Prophecy* هي مستعد. رموز معينة للدلالة على بطلان مطلقية
بشود الكروموسومي، والجدول التالي يشمل هذه الرموز ودلالة كل منها

رمز	دلالة
<i>p</i>	سراخ القصير للكروموسوم
<i>q</i>	السراخ الطويل للكروموسوم
<i>p-arm</i>	طرف الذراع القصير للكروموسوم / <i>p-arm</i>
<i>q-arm</i>	طرف الذراع القصير للكروموسوم / <i>q-arm</i>
<i>cen</i>	السنتروميير
<i>h</i>	هذه تفسر شكلا كروموسوم في <i>h</i> = <i>heteromorphous</i> : يسير و سيب من بعد تفسر
<i>del</i>	يقل <i>deletion</i>
<i>dis</i>	ثنائي السنتروميير <i>dicentric</i>
<i>dip</i>	تضاعف <i>duplication</i>
<i>i</i>	كروموسوم متساوي <i>isochromosome</i>
<i>inv</i>	إصلاح <i>inversion</i>
<i>tr</i>	نقل <i>translocation</i>
<i>mat</i>	أبي الأصل <i>maternal origin</i>
<i>pat</i>	أبوي الأصل <i>paternal origin</i>
<i>r</i>	كروموسوم حنطي <i>ring chromosome</i>
<i>t</i>	انتقال <i>translocation</i>
	لمسقتاشي النبتة الكروموسومي <i>metacentric</i>
م	دكرت قبل رقم كروموسوم لديها نفس رتبة و نفس كروموسوم كمن
م	دكرت بعد رقم كروموسوم لديها نفس رتبة وتقع جزء من الكروموسوم



شكل 1: قيمة جينوم مجموعة متنوعة من النباتات

الجينوم *The Genome*

يقصد بالجينوم تسلسل نوويده في جينوم مادة وراثية تكوّن وهما معروف باسم *value* وهي حجم نصف الجينوم *haploid genome* تكوّن ما وتبلغ هذه القيمة في بعض الحشرات 10^{10} و 10^{11} وتلك النباتات بمرحلة أكبر مجموعات الأحياء من حيث حجمه الجينومي (أكثر من 10^{12}) في تلك البرمائيات (أقل قليلاً من 10^{11}) ثم الأسماك العظمية (10^{10}) ثم الأسماك الغضروفية وبنو ذلك الثدييات وبعثرت ومرتخوب ودمت في أساسيات الهد لأقصى لقمة *value* في كل مجموعة (شكل 1). ويوضح الجدول في مقدمة الكتاب جهود تبكرة لتعقاد في اكتشاف عن جينوم عدد من كدات منها الإنسان

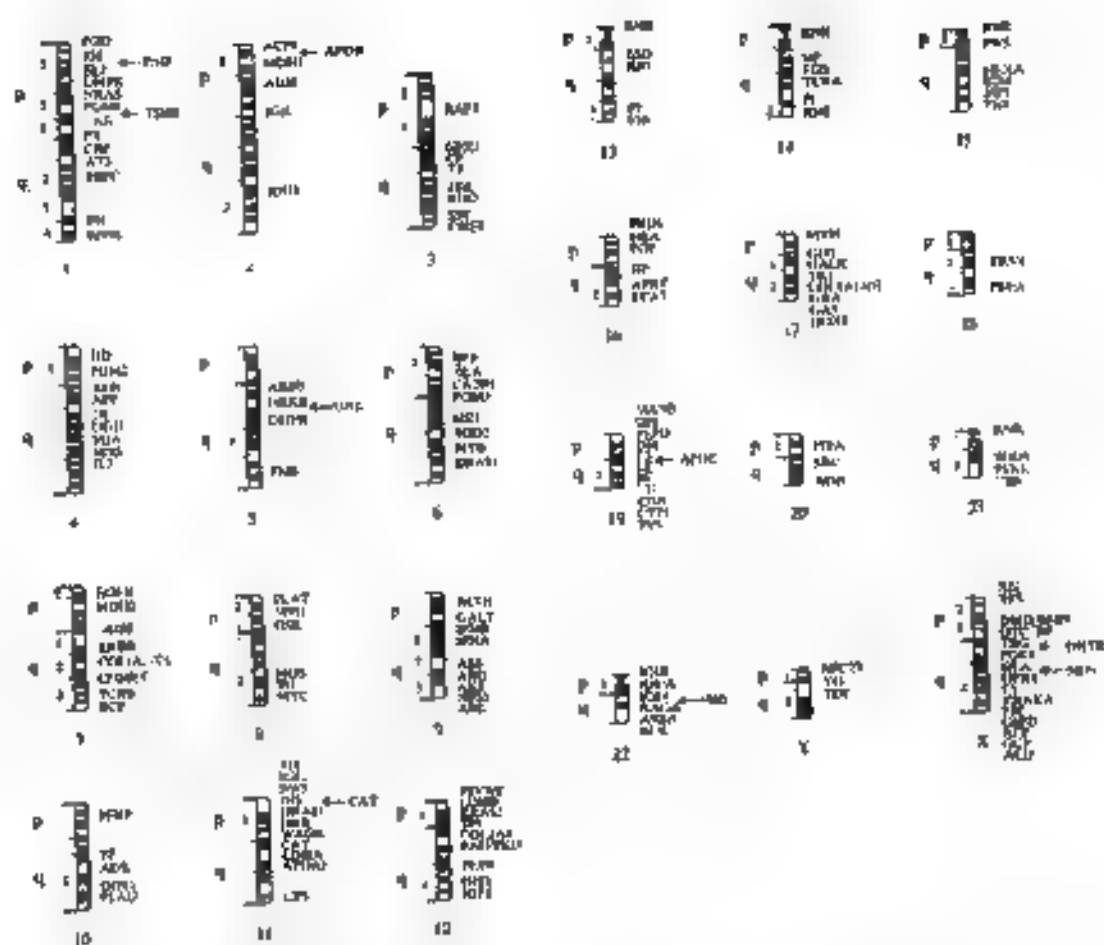


Figure 1: The human genome map showing the location of various genes.

AML	4	Acute myeloid leukemia	BCP	9	B-cell acute lymphocytic leukemia
ASO	9	Acute sinusitis	BCR	22	B-cell chronic lymphocytic leukemia
ADP	10	Adipose tissue	CD4	11	Cluster of differentiation 4
ADP2	2	Adipose tissue 2	CD8	11	Cluster of differentiation 8
ADP3	3	Adipose tissue 3	CD19	11	Cluster of differentiation 19
ADP4	4	Adipose tissue 4	CD20	11	Cluster of differentiation 20
ADP5	5	Adipose tissue 5	CD22	11	Cluster of differentiation 22
ADP6	6	Adipose tissue 6	CD23	11	Cluster of differentiation 23
ADP7	7	Adipose tissue 7	CD24	11	Cluster of differentiation 24
ADP8	8	Adipose tissue 8	CD25	11	Cluster of differentiation 25
ADP9	9	Adipose tissue 9	CD26	11	Cluster of differentiation 26
ADP10	10	Adipose tissue 10	CD27	11	Cluster of differentiation 27
ADP11	11	Adipose tissue 11	CD28	11	Cluster of differentiation 28
ADP12	12	Adipose tissue 12	CD29	11	Cluster of differentiation 29
ADP13	13	Adipose tissue 13	CD30	11	Cluster of differentiation 30
ADP14	14	Adipose tissue 14	CD31	11	Cluster of differentiation 31
ADP15	15	Adipose tissue 15	CD32	11	Cluster of differentiation 32
ADP16	16	Adipose tissue 16	CD33	11	Cluster of differentiation 33
ADP17	17	Adipose tissue 17	CD34	11	Cluster of differentiation 34
ADP18	18	Adipose tissue 18	CD35	11	Cluster of differentiation 35
ADP19	19	Adipose tissue 19	CD36	11	Cluster of differentiation 36
ADP20	20	Adipose tissue 20	CD37	11	Cluster of differentiation 37
ADP21	21	Adipose tissue 21	CD38	11	Cluster of differentiation 38
ADP22	22	Adipose tissue 22	CD39	11	Cluster of differentiation 39
ADP23	23	Adipose tissue 23	CD40	11	Cluster of differentiation 40
ADP24	24	Adipose tissue 24	CD41	11	Cluster of differentiation 41
ADP25	25	Adipose tissue 25	CD42	11	Cluster of differentiation 42
ADP26	26	Adipose tissue 26	CD43	11	Cluster of differentiation 43
ADP27	27	Adipose tissue 27	CD44	11	Cluster of differentiation 44
ADP28	28	Adipose tissue 28	CD45	11	Cluster of differentiation 45
ADP29	29	Adipose tissue 29	CD46	11	Cluster of differentiation 46
ADP30	30	Adipose tissue 30	CD47	11	Cluster of differentiation 47
ADP31	31	Adipose tissue 31	CD48	11	Cluster of differentiation 48
ADP32	32	Adipose tissue 32	CD49	11	Cluster of differentiation 49
ADP33	33	Adipose tissue 33	CD50	11	Cluster of differentiation 50
ADP34	34	Adipose tissue 34	CD51	11	Cluster of differentiation 51
ADP35	35	Adipose tissue 35	CD52	11	Cluster of differentiation 52
ADP36	36	Adipose tissue 36	CD53	11	Cluster of differentiation 53
ADP37	37	Adipose tissue 37	CD54	11	Cluster of differentiation 54
ADP38	38	Adipose tissue 38	CD55	11	Cluster of differentiation 55
ADP39	39	Adipose tissue 39	CD56	11	Cluster of differentiation 56
ADP40	40	Adipose tissue 40	CD57	11	Cluster of differentiation 57
ADP41	41	Adipose tissue 41	CD58	11	Cluster of differentiation 58
ADP42	42	Adipose tissue 42	CD59	11	Cluster of differentiation 59
ADP43	43	Adipose tissue 43	CD60	11	Cluster of differentiation 60
ADP44	44	Adipose tissue 44	CD61	11	Cluster of differentiation 61
ADP45	45	Adipose tissue 45	CD62	11	Cluster of differentiation 62
ADP46	46	Adipose tissue 46	CD63	11	Cluster of differentiation 63
ADP47	47	Adipose tissue 47	CD64	11	Cluster of differentiation 64
ADP48	48	Adipose tissue 48	CD65	11	Cluster of differentiation 65
ADP49	49	Adipose tissue 49	CD66	11	Cluster of differentiation 66
ADP50	50	Adipose tissue 50	CD67	11	Cluster of differentiation 67
ADP51	51	Adipose tissue 51	CD68	11	Cluster of differentiation 68
ADP52	52	Adipose tissue 52	CD69	11	Cluster of differentiation 69
ADP53	53	Adipose tissue 53	CD70	11	Cluster of differentiation 70
ADP54	54	Adipose tissue 54	CD71	11	Cluster of differentiation 71
ADP55	55	Adipose tissue 55	CD72	11	Cluster of differentiation 72
ADP56	56	Adipose tissue 56	CD73	11	Cluster of differentiation 73
ADP57	57	Adipose tissue 57	CD74	11	Cluster of differentiation 74
ADP58	58	Adipose tissue 58	CD75	11	Cluster of differentiation 75
ADP59	59	Adipose tissue 59	CD76	11	Cluster of differentiation 76
ADP60	60	Adipose tissue 60	CD77	11	Cluster of differentiation 77
ADP61	61	Adipose tissue 61	CD78	11	Cluster of differentiation 78
ADP62	62	Adipose tissue 62	CD79	11	Cluster of differentiation 79
ADP63	63	Adipose tissue 63	CD80	11	Cluster of differentiation 80
ADP64	64	Adipose tissue 64	CD81	11	Cluster of differentiation 81
ADP65	65	Adipose tissue 65	CD82	11	Cluster of differentiation 82
ADP66	66	Adipose tissue 66	CD83	11	Cluster of differentiation 83
ADP67	67	Adipose tissue 67	CD84	11	Cluster of differentiation 84
ADP68	68	Adipose tissue 68	CD85	11	Cluster of differentiation 85
ADP69	69	Adipose tissue 69	CD86	11	Cluster of differentiation 86
ADP70	70	Adipose tissue 70	CD87	11	Cluster of differentiation 87
ADP71	71	Adipose tissue 71	CD88	11	Cluster of differentiation 88
ADP72	72	Adipose tissue 72	CD89	11	Cluster of differentiation 89
ADP73	73	Adipose tissue 73	CD90	11	Cluster of differentiation 90
ADP74	74	Adipose tissue 74	CD91	11	Cluster of differentiation 91
ADP75	75	Adipose tissue 75	CD92	11	Cluster of differentiation 92
ADP76	76	Adipose tissue 76	CD93	11	Cluster of differentiation 93
ADP77	77	Adipose tissue 77	CD94	11	Cluster of differentiation 94
ADP78	78	Adipose tissue 78	CD95	11	Cluster of differentiation 95
ADP79	79	Adipose tissue 79	CD96	11	Cluster of differentiation 96
ADP80	80	Adipose tissue 80	CD97	11	Cluster of differentiation 97
ADP81	81	Adipose tissue 81	CD98	11	Cluster of differentiation 98
ADP82	82	Adipose tissue 82	CD99	11	Cluster of differentiation 99
ADP83	83	Adipose tissue 83	CD100	11	Cluster of differentiation 100

Figure 1: Human gene map showing the location of various genes.

gHCO	7	Rhodospirillum rubrum	7	Cell receptor (type II)
KNSB	7	SS RNA-protein	7	Yeast elongation factor
RNR	8-13	Itihemia: RNA	7	Transferrin
RP	8-13	X-phospho-esterase polymerase	7	Transferrin receptor
SE	12	Secretase	7	Tryptophan
SLUB	12	Microplasma-lipidase type II	7	Tyrosine hydroxylase
SPC	12	Sphingomyelinase	7	Tyrosine kinase
SOD1	2	Superoxide dismutase, soluble	7	Tyrosine phosphatase
SOD2	2	Superoxide dismutase, intracellular	7	Tyrosine stimulating hormone
STC	12	Oncogene SRI (Kras oncogene)	7	Uridylate
STP	12	Sumatrinase	7	Uridylate kinase
STP	12	Sumatrinase	7	Uridylate kinase
TBI	12	Tyrosine kinase	7	Uridylate kinase
TTES	12	Tyrosine kinase	7	Uridylate kinase

تابع (شكل 10)

Original DNA	CGATCGCAA
Messenger RNA	GCUAGCGUU
Codes for	ala/ser/val
(a) Frameshift mutation	DNA = CGATCGCAA mRNA = GCUAGCGUU Now codes for ala/ser/val
(b) Substitution mutation	DNA = AGATCGCAA mRNA = UCUAGCGUU Now codes for ala/ser/val
(c) Same-sense mutation	DNA = CGATCGCAA mRNA = GCUAGCGUU Still codes for ala/ser/val
→ Mutation	

(شكل 16) طرق التغيرات في الحمض النووي DNA ولذا فإنها. السطر الأول يوضح التتابعات النيروجينية بالحمض النووي - السطر الثاني يوضح حمض DNA الرابطة الذي تم نسخه - السطر الثالث يوضح الأحماض الأمينية التي تم ترجمتها عند 3 تم إضافة لقاعدة النيروجينية G إلى الحمض النووي مما أدى إلى تغيير ثلاثيات الشفرة الوراثية وثلاث شفرة لـ UAG عند 6 حدث استبدال للقاعدة النيروجينية C وبالتالي تغيرت الشفرة الأولى مما أدى إلى وضع الحمض الأميني ser بدلاً من الحمض الأميني ala عند 6 حدث استبدال للقاعدة الثالثة G ولكن الشفرة الأولى الجديدة بقيت على الحمض الأميني ala.

نجد الطيبي الذي لم يطرأ عليه تغيير ومن الثابت أن مادة ثورثية لديها آليات معالجة للتغيرات الحادثة بها لا تؤديها إلى حالتها السوية إلا أن نجاح هذه الآليات لا يحقق دائماً وإذا حدثت الطفرة في خلية تناسلية فإنها تورث، وقد تسبب الطفرات في الخلايا الجسمية سرطاناً أو عجزاً بحدوث تشوهات وظيفية في نماذج من هذه الطفرات.

الطفرات النقطية Point Mutations (شكل 16) تولاً، استبدال قاعدة Base Substitution

حيث يستبدل في الحمض النووي DNA لنجيب روح من القواعد النيروجينية بآخر ويحدث ذلك في بعض

(أ) استبدال متقالي Transition

وهو استبدال قاعدة بقاعدة أخرى من نفس المجموعة الكيميائية، أي قاعدة من البورينات Purines بقاعدة أخرى من المجموعة نفسها، فمثلاً استبدال A بـ G أو G إلى A أو استبدال قاعدة من البيريميدينات Pyrimidines بقاعدة أخرى من المجموعة نفسها فمثلاً استبدال C إلى T أو T إلى C

(ب) استبدال مستعرض Transversion

وهو استبدال قاعدة بقاعدة أخرى من المجموعة الكيميائية الأخرى أي استبدال قاعدة من البورينات Purines بقاعدة من البيريميدينات Pyrimidines، فمثلاً A إلى C أو G إلى T أو استبدال قاعدة من البيريميدينات بقاعدة من البورينات، فمثلاً C إلى A أو G إلى T وفي جميع الحالات السابقة تستبدل بقاعدة على شريط الآخر لحمض DNA لينتج الارتباط الصحيح بين شريطي الحمض النووي DNA

يتميز عن الطفرات النقطية بعدد التغيرات الآتية

استبدالات صامتة (أي، الدلالة نفسها) (*Silent Substitution (Same sense mutations)*)

يجب تغيير الطفرة شعرة أحد الأحماض الأمينية إلى شعرة أخرى للحمض الأميني نفسه مثلاً: DNA: تغيير شعرة AGG إلى شعرة UGG وكلاهما للحمض الأميني أرجينين

• طفرات عكسية (*Reverse mutations*)

بعد تحديث على مرحلتين ، وليس لها تأثير في عملية النسخ، وهي على طرازين

طفرات عكسية مثلية (*Exact reverse mutations*)

• يجب تحديث طفرة نقطية تغير من مدلول شعرة إلى بيه ثم تحدث مرة أخرى في نفس موقع الطفرة الأولى تعكس فعل الطفرة الأولى وتعيد الشعرة إلى حالتها الطبيعية

AAA (Lys) forward GAA (Glu) reverse AAA (Lys)
wild-type mutant wild-type

• طفرات عكسية مكافئة (*Equivalent reverse mutations*)

• يجب تحديث طفرة بعينه لتصبح شعرة DNA على حمض أميني مختلف ثم يحدث طفرة بعينه أخرى لتعود البنية لتعطي سرعة تدفق على الحمض الأميني الأصلي ولكنها شعرة مختلفة عن الأولى إلا أن معظم الأحماض الأمينية أكثر من شعرة وفي حالات أخرى تحدث نشوئه إرثية طفرة بعينه فتصبح شعرة تدفق على حمض أميني ذي خواص تختلف عن خواص الحمض الأميني DNA ثم يحدث طفرة أخرى لتعود نفسها يتم فيها تغيير مختلف لشعرة DNA وتدور على حمض أميني يختلف عن الحمض الأميني الأول ولكن يشابهه في خواصه

UCC (Ser) forward UGC (Glu) forward AGC (Ser)
wild-type mutant wild-type

CGC (Arg. basic) forward CCC (Pro-not basic) forward CAC (His. basic)
wild-type mutant Pseudo-wild-type

• طفرات تغير الدلالة (*Missense mutations*)

حيث تستبدل شعرة أحد الأحماض الأمينية بشعرة أخرى بحمض أميني آخر وقد تكون شعرة جديدة بحمض أميني مشابه في خواصه بحمض الأول مثال ذلك شعرة AAA لتحمض الأميني ليسين إلى AGA لحمض الأميني أرجينين مما لا يغير كثير من خواص البروتين ويوصف طفرة بأنه طفرة مدغرة *Synonymous* وعلى العكس من ذلك قد تكون سرعة بتغييره بحمض أميني مختلف في خواصه عن الحمض الأول مثلاً DNA: شعرة UUU لتحمض الأميني فينيل ألانين ، وهو *hydrophobic* إلى شعرة UCU لتحمض الأميني سيرين (وهو *Polar*) مما يغير من خواص البروتين ويوصف الطفرة بأنه طفرة *Non-synonymous* (غير متماثلة)

• طفرات غير دالة (*Nonsense mutations*)

وفيها نحن شعرة يضاف *Stop Codon* محل شعرة أحد الأحماض الأمينية مثلاً DNA: شعرة CAG لتحمض الأميني «جلوتامين» إلى شعرة الإيقاف UAG «جلوتامين»

ثانياً: طفرات الإضافة أو الحذف (*Addition or deletion mutations*)

وهذه تحدث لأرجل اندى وكسي بيوكليوتيدات ، وقد يحدث زوج دي أوكسي بيوكليوتيد واحد *Single* أو بعدد من زوج دي أوكسي بيوكليوتيدات *Multiple*

وبما ان مرجعه حمض $m-RNA$ الناتج يتم عنى سلسلة كز ثلاثة ديوكسيثيميانات متكافئة هيجن هذا الطراز من الطفرات يغير من جميع السرعات انشائية بوضع الطفرة حتى نهاية الجين. وهذا توصف الطفرة باسم طفرة *Frameshift mutation*.

ومن الجدير بالذكر ان طفرات الحمض النووي DNA لا تقصر تنوعيتها على ما يحدث منها في مناطق التي تسمح بـ $m-RNA$ او تترجم إلى بروتين، بل ان حدوث طفرات في مدهو اخرى (مثل مدهو اسطفي) يندرج في ترميط بشارات حيوية او ايمونات خلال عمليات النسخ وحذف الاقنودات والتوجيه) عديدا ما يكون تأثيرها في تنظيم وظائفهم او يهيء من مائها ما يؤبر بالنسبة على الانشطة حيوية ويضعف عدمه يصعب توقع شاعيت مثل هذه الطفرات لانها تحدث على اعتبارات متعددة

آليات حدوث الطفرات

تحدث الطفرات الجينية وفقا للآليات الثلاث الآتية

أولا، استبدال قاعدة *Base replacement* :

يحدث ذلك بسبب ظهور بظنر للقاعدة المبروجينية *Base analogs* ويسم ذلك في ظروف الآتية

(١) لتتخذ كل قاعدة من القواعد المبروجينية الأربع التي تدخل في تركيب قاعدة الزائفة DNA نمطا معيها في ترتيب مراتبها والروابط بين نترات، ويعرف هذا النمط باسم *Anticodon* وهي بهية الاكثر شيوعا بشكل ملون ٤٧ إلا ان هذه البنية قد تتخذ هيئة اخرى تعرف باسم *Indel form* ويعرف الانتقال من هيئة إلى اخرى باسم الانتقال التكرري *tautomeric shift*، كما يظهر على هذه النظائر اسم استكرورات *tautomers*، والنقطة الهامة هنا ان البنية يهيمن لاية قاعدة من القواعد المبروجينية الأربع لا تتزوج مع قاعدة مبروجينية اخرى وفق نظام معين، والشئ نفسه يحدث مع هيئة اخرى مادرة للقواعد المبروجينية تعرف باسم *Indel form* هي بشكل ملون (٤٨) نجد ان القاعدة المبروجينية في أي من هيئاتها المادرة يرسم بجانب الحرف بدل هنيها (٤٩) وعلى ذلك يرتبط C بالآدينين، T يرتبط بالجوانين، A يرتبط بالسيوسين، G يرتبط بالثايمين

ولذلك هذه التغيرات في التزاوج القواعد إلى حدوث استبدال اساق *Transition* بنجده دورات تصاعف بخصم لنمو DNA حيث نجد مثلا (شكل ٤٩ ملون) A T محل محل G (مع ملاحظة ان G سرعان ما تعود إلى بحاله G)

$G.C \rightarrow G^*C \rightarrow \text{first round of replication} \rightarrow G.T \text{ and } G.C$

$G.T \rightarrow \text{second round of replication} \rightarrow G.C \text{ and } A.T$

والخلاصة هي اننا شكل ظاهري من الخصم النووي DNA بنجده تغير هيبة بجوانين بشره محدودة اثناء تصاعف هذا الخصم وذلك وفقا لتسلسل الأحداث الموضح

وان حدث اثناء التصاعف (A T) ان القاعدة المادرة (الجوانين مثلا) حدث لها انتقال إلى الحار AT فإنها مسوف ترتاج مع الثايمين وسترتب على ذلك هي نهاية ان تصاعف سيهي G C وبذلك يكون حدث استبدال مطابق *transition* وفقا لما يلي

$A.T \rightarrow \text{first round of replication} \rightarrow A.T \text{ and } G^*T$

$G.T \rightarrow \text{second round of replication} \rightarrow G.C \text{ and } A.T$

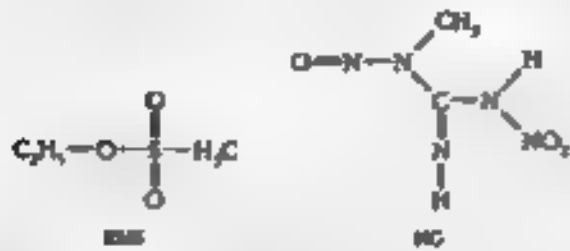
(ب) يحدث ظهور بظنر للقاعدة المبروجينية هنا عندما تتأين القاعدة تلقائيا *spontaneously ionized* فعندما مركب *5-bromouracil (5-BU)* هو بظنر للثايمين ويحمل مرة بروج *ketone* في موقع مرة تكبرون رقم ٥، بدلا من مجموعة CH الموجودة على الثايمين ويرتبط هذا المركب وهو على هيبة *Keto* بالآدينين. أي أنه محل محل الثايمين في هذا العدد (شكل ملون ٥٠) إلا ان وجود مرة سيروج في هذا المركب يؤدي غالبا إلى تغيير توزيع الالكترونات في حلقة المركب مع ينتج عنه أحد صارين هما ان يظهر الهيبة *enol* للمركب او ان تظهر للمركب هيبة *tautomer* وفي الحالة الأخيرة فإن مركب يزوج القاعدة المبروجينية *cytosine* (شكل ملون ٥١) ويكون نتيجة مع نواى تصاعف مادة يورثية حدوث استبدال انتقالي

$G.T \rightarrow A.T \text{ or } A.T \rightarrow G.C \text{ transition}$

يتمطي (2-AP) *2-aminopurine* مثالا آخر لتركيب مطفر وهو يدخل في تركيب الحمض النووي DNA ليرتبط الثايمين بدلا من ٢-ثايمين (شكل ملون ١٥٩). وبذلك فهو يعتبر مطفر *base-pairing* للأثنين. ولكن عند إضافة بروتون، لهذا التركيب *Protonated* فإنه حسب بزاوج أسيدوسين. ويوصف ذلك بأنه خطأ الأزواج *mispairing* (شكل ملون ١٥٩). وعلى ذلك فإذا ارتبط 2-AP مع ثايمين يحدث استبدال انتقالي $A \rightarrow G$ عند حدوث تفاعل للحمض النووي DNA. وبناءً على تزاوج 2-AP مع السيتوسين فإن الاستبدال الانتقالي $A \rightarrow G$ يحدث.

كيمياء تغيير القاعدة *Base alteration*

هناك بعض لتركيبات كيميائية أخرى تسبب طفرات ليس بسبب طولها ضمن بناء الحمض النووي DNA، ولكن بسبب هربا على تغيير التركيب الكيميائي للقواعد التمرجعية. ومن هذه المركبات عوامل القواعد *Alkylating agents* مثل *Ethyl nitrosourea* (ENS) و *nitrosoguanidine* (N) (شكل ٥٧).



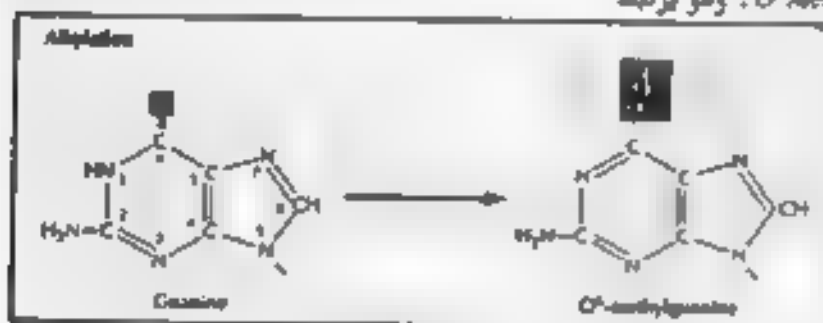
(شكل ٥٧)
التركيب الكيميائي لتركيب *Ethyl nitrosourea* (ENS)
Nitrosoguanidine (N)
وهذا من عوامل الأخطاء *Alkylating agents*

وتضاف هذه مركبات مجموعة ميثيل أو مجموعة إيثيل إلى القاعدة سبروجينية

ويوضح (شكل ملون رقم ٥٨) إضافة مجموعة الإيثيل *alkylation* إلى ذرة الأوكسجين رقم ٤ في كل من الجوانين والثايمين مما يجعل ديموسين يرتبط مع الثايمين ويحصل الثايمين يرتبط مع الجوانين، وهي الحالات يمثل ذلك ارتباط خطأ *mispairing* وفي حالة تغير قاعدة الجوانين فيل تضاف الحمض النووي سيؤدي إلى حدوث استبدال انتقالي $T \rightarrow C$ كما يوضح الشكل ٥٨ إضافة مجموعة ميثيل إلى الجوانين لنتج *Methylguanine*. وهو يرتبط مع الثايمين بدلا من السيتوسين

تأثير عطب القواعد *Base damage*

بسبب عدد كبير من المواد لمطرقة عطب القواعد النيتروجينية في موقع معين من الحمض النووي DNA مما يحول دون قيام بمرجع *DNA-Polymerase* بنوره، وبالتالي لا يحدث تضاف للحمض النووي



(شكل ٥٨) أخطاء التمرجعية

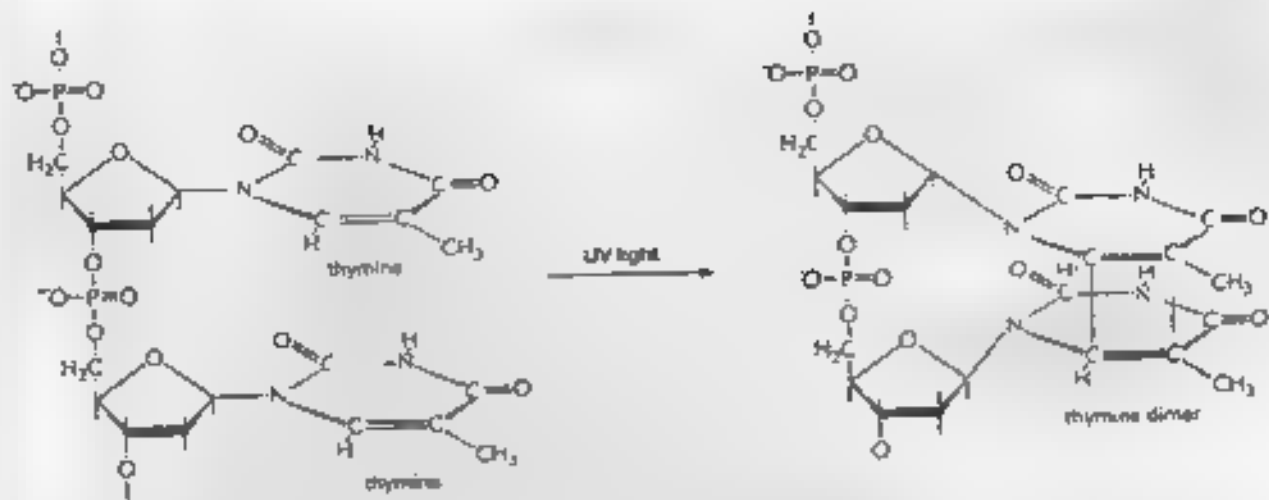
وهناك آلية خاصة تمكن حد الإنزيم من ممارسة دوره في المنطقة الواقعة بعد موقع العطب، وتعرف هذه الآلية باسم *SGS bypass system* هي إشارة إلى دورها في إبتداء الخلية. ولكن موقع العطب سيشكل طفرة وهي النهاية فالأمر بشكل موقفا أشبه بالتناقص بهر استمرار الخلية في الحياة في مقابل واقع وجود طفرة. ومن العوامل المسببة لعطب القواعد الأشعة فوق البنفسجية (UV) الذي ينتج عنها طرازات من العطب على نفس شريط الحمض النووي DNA هما

a- *Cyclobutane pyrimidine photoproducts by acting on the 5,6 double bonds*

(شكل ملون ١٥٨ أ، شكل ٥٩، ٥٧ ملون)

b- *6-4 photoproducts of two adjacent pyrimidines*

(شكل ملون ٥٥ب)

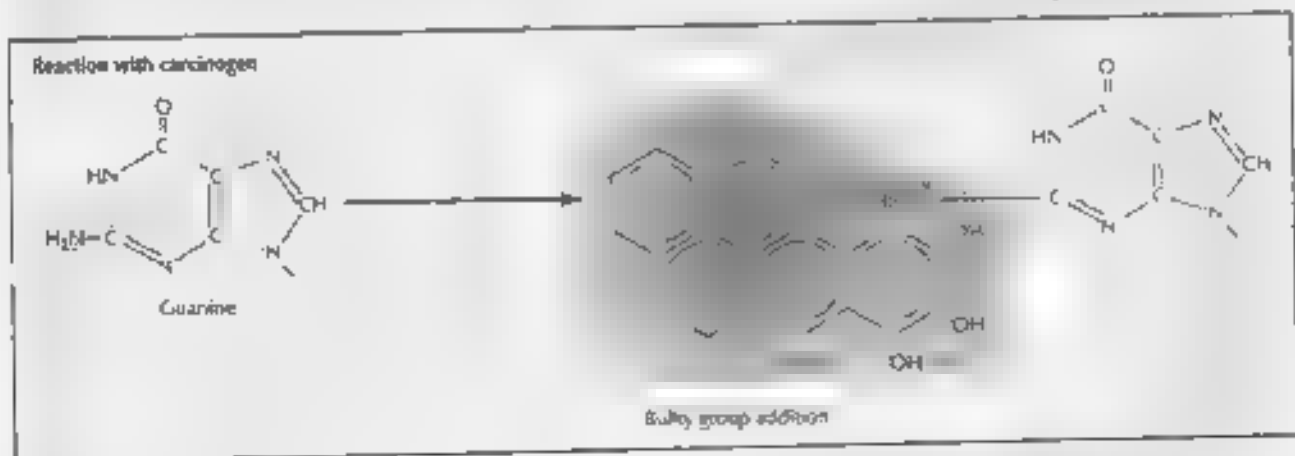


شكل ٥٦: تآثر طاقة الشمس فوق البنفسجية في بناء *dimer* في جزئ الحمض النووي DNA

كذلك فإن إقرار بطري الألوكسين *Aflatoxin B₁ & B₂* يرتبط بجوهر عند تربة مبروجين في موقع رقم ٢٥، (شكل ٥٨ مسود، ويؤدي ذلك إلى نقصان جوهر عن جزيء السكر في موضع عند جانب جزيء. نعلم أنووي *DNA* ويوصف هذا موقع الخالي من الجوهري بأنه *Apyrimic Site* (شكل ٥٩ مسود) حيث أن جوهر يسمى في البيورينات وفي هذه الحالة يعبر نظام *925* حتى وضع الأدينين ماء موقع الهادي عند هذا نغف الحصى أنووي *DNA* في روبرن بموقع بخالي برقم ٥١ في استبدال مستمر في *Transversion* يحدث وفقا لـ ١١ يلي



ومن بعدد يادكر أن آتية مناسبة بخقد البيورين *Depurination* يمكن أن تحدث شقار ومن آتية التي تحدث تلديها بها نغ مجموع لايمير *Deamination* وأن حدث ذلك نسجوسين *Cytosine* ينتج بديا جراسين *Uracil* ود عدم لايمير *Adenine* منتج هيو. سوس *Hypoxanthine* (شكل ٦٠ مسود) كذلك قد يتعرض الحصى أنووي *DNA* للمركبات الكيمائية سريعة الفتح من ممد. ويوضح شكل (٦١) ريبه مادة مسرعة (مثل *Benzo(a)pyrene* مع قاعدة بيروجيمييه (الجوهري).



شكل ٦١: تآثر جوهري مع مادة مسرعة *Benzo(a)pyrene*

، فضلا على ذلك فإن عمليات القحور الغذائية *aerobic Metabolism* يمكن أن يسمح هذه مركبات مشحونة تعرف باسم *Oxygen Species* وهي تؤكسد الجسم الحيوي وتسبب تلف *DNA Damage* ومن هذه المركبات

Superoxide Radicals (O₂⁻)

Hydrogen Peroxide (H₂O₂)

Hydroxyl Radicals (OH⁻)

ويوضح الشكل ٦٢ تأثير هذه المواد المشحونة على بعض التكوينات الناتجة في تركيب الحمض النووي *DNA*

تعتبر الطفرات المختلفة من الطفرات على معاينات الحمض النووي *DNA*

يوضح (شكل ٦٣) جدولاً يمثل الطفرات المختلفة من طفرات حمض البولينوكسينيك في كينما من ثلاثة جينات مسؤولة بالشفرة الوراثية التي تتكون من ثلاث قواعد نيتروجينية، والجملة هي

THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE

كيفية حدوث الطفرات:

الطفرات التلقائية *Spontaneous Mutation*

هذه طفرات تحدث دون سبب معروف، فهي سبب مثل قد يحدث طفرات وراثية في أفراد عائلة ويمر ذلك بظاهرة ندائية حدثت في بويضة الأم والحيوان أنثى للاب ويحدث عدد حدوث الطفرات التلقائية باختلاف الجينات وقد لوحظ أن الطفرة تشيع في منطقة معينة من جين تعرف باسم *Hot Spots* المسماة *TATA* أو *CCC* أو *GGG* أو *TATA* مناطق باحتمالها على تكرار مجموعة من بؤبؤ النيتروجينية مثل

الطفرات المحدثة *Induced Mutations*

تحدث العديد من الطفرات في الحمض النووي *DNA* تحت تأثير مواد كيميائية معينة أو تحت تأثير الإشعاع

(أ) المواد الكيميائية المتفجرة

قام اندام شهير *Bruce Ames* من جامعة كاليفورنيا - بوسطن في عام ١٩٧٥ بمواد كيميائية يمكن أن تحدث طفرات في خلايا مختلفة، وتعرف بتجارب في هذا الصدد باسم *Ames Test* ومن الكيمائيات المتفجرة المذكورة هي

- *Aflatoxin B*

وهو فطر *Aspergillus flavus* الذي ينمو على بعض الأقمشة خاصة القطن والحرير والسوداني

- بعض أصباغ الشعر مثل

2-Amino 5-nitrophenol

2,4-diaminonitrobenzene

2,5-diaminonitrobenzene

2,4-diaminonitrobenzene

p-phenylene diamine

- بعض مضادات الأعذية مثل *Furylfuramide*

- بعض مواد الكيمياء الموجودة في مبيدات الآفات ومبيدات الأعشاب وتحتل سجاتر مثل *Nitrosamines*

مركب *Proflavine* الموجود في بعض الحماض المستخدمة في انصب نيتروجين كعوامل *Anticancer*

مركب *Sodium nitrite* المستخدم في تدخين اللحوم *Sausages meats*

مركب *Tris (2,2,2-tribromopropyl) phosphate* المستخدم كمعجل لاشتعال *Flame Retardant* ملابس نوم للأطفال *Children's*

Sleepwear

(ب) الطفرات والإشعاع المؤين *Mutations and ionizing radiation*

نما ما تعرضت أجسام الكائنات الحية إلى الإشعاع عالي الطاقة فإن هذا الإشعاع يهزئ إلكترونات من ذرات المركبات الكيميائية بالأسسجة فيحولها إلى أيونات موجبة وثرثيم الإلكترونات التي حررت بدراة أخرى فتتحد بدت إلى أيونات سالبة ويوجد الإشعاع عالي الطاقة *High energy Radiation* على صورتين هما

إشعاع كهرومغناطيسي *Electromagnetic radiation* وذلك مثل أشعة جاما *Gamma* وهي قاسرة على الإضرار بالأسسجة لجسم وكلما قصر طول موجبة إزدادت قدرتها على إحراق الخلايا الحية وهي تسبب عدم استقرار *Excitation* لذرات في مركبات الكيمياء بالحياة وتأينها ومن أمثلة المواد المولقة لأشعة جاما النظير المشع *Krypton* بكل من الهيدروجينوم *Hydrogen* والسييزيوم *Cesium*

- إشعاع الجزيئات *Particulate radiation*: وهو إشعاع ناتج عن جزيئات معينة بالذرة، ومن أمثلتها

● جزيئات ألفا *Alpha particles*

وهي تتكون من (2 بروتون + 2 نيوترون) وهي بذلك موجبة الشحنة وهي ذات قدرة اختراق ضعيفة جد حيث إن شحنات السالبة بزيادة تبطئ من انتشارها وتغير مسارها وبذلك فهي ضعيفة التأثير الوراثي ومن أمثلة المواد المنطلقة لجزيئات ألفا هيدروا الهورانيوم والرانسيوم

● جزيئات بيتا *Beta particles*

وهي إلكترونات، وبما ههذه الجزيئات سالبة شحنة ذات قدرة اختراق ضعيفة وإن كانت أكثر من جزيئات ألفا فدرجة من الاختراق بسبب صغر حجمها ومن أمثلة المواد المنطلقة لجزيئات بيتا التريتيوم *(Tritium H)*، وكربون 14، سترانشيوم 90 *(Strontium 90)*

● النيوترونات *Neutrons*

وهي متميدة الشحنة، وبما فهي ذات قدرة عظيمة على اختراق المادة الحية وتسبب عدم استقرار لذراتها ويقاس الإشعاع بوحدة يطلق عليها اسم *Radiation*



تشوهات وامراض وراثية تنتج عن طبيعة بقاء الجينوم واليات عمله

هناك بيات اخرى بسبب تغيير في عمل الجين او حدوث طفرات فيه وبجميع هذه الاليات إلى طبيعة بقاء الجينوم واليات عمله وفيما يلي امثلة من هذه الاليات

١ - حدوث طفرة في صندوق التماثل *Mutation in the homeobox*

هناك تماثلات في الجينوم حافظت تقريبا على تكوينها عبر تطور الاحياء وتوجد هذه التماثلات في جميع *homeobox* يتكون كل منها من عدد من الجينات وفي كل من هذه الجينات نسخ سلاسل من الاحماض الامينية مسبوقة إلى حد ما في الكتابات المختلفة ويصنف على هذه التماثلات في الجينوم اسم (محددات *Homeobox*) كما يطلق على البروتينات الناتجة عنها اسم نطاقات *Homeodomain* وهذه البروتينات هي في الواقع عوامل نسخ *transcriptional factors* تنمى الوراثة *DNA* وترتبط بجزء *DNA* في مواقع معينة منه وفق بروتينات خاصة بما يؤثر على عمله مسبقا وبأشكال يور على ظهور صف معين

ويرجع بعض في ظهور الدور الوظيفي لهذه البروتينات إلى تجارب العالم السويسري *H. Goto* على حشرة *Drosophila* نشرت في مجلة *Science* في عام ١٩٩٥

وفي الواقع فإن صناديق تماثل تعب دورا هاما في مرحلة التكوين الجنيني حيث يرجع إليها ضبط تكوين اجزاء الجسم المختلفة كل في موقعه المناسب، وحدث طفرات في صناديق التماثل عدة قد تؤدي إلى خلل في تكوين جسمي معين أو تكرار ظهور تكوين جسمي في موقع آخر غير سليم وغير مألوف *ectopic* وقد فسرت دراسة هذه الاجزاء من الجينوم كثيرا من الأخطاء التي استحدثت على الحد فهم بعض التكوين البشري وتشوهاتة وقد شبه بعض العلماء الكشف عن دور هذه التكوينات في الجينوم بحجر رشيد الذي فك طلاسم لفظة الهيروغليفية

وهناك طفرات من سرطان الدم *leukemia* في الإنسان يرجع إلى طفرة في صندوق التماثل تسبب اضطراب في عملية تكوين خلايا الدم البيضاء والتكاثر المتسارع للخلايا النكوية لها، وينتهي الأمر بحدوث السرطان

وهناك حالة مرضية تعرف باسم (مرض *DiGeorge Syndrome*) الذي يصيب الإنسان ويرجع سببه إلى طفرة في صندوق التماثل تشبه تلك التي حدثت في حشرة *Drosophila* وسبب ظهور جنين عبي الراس في موقع قوسي الاستشعار وسبب هذه الحالة في الإنسان عدم تكوين العدد الطبيعي من الغدد جار يرقية فضلا عن تشوهات في التكوين الجنيني للأذن والالف والحلق وكلها مواقع نظيرة للتشوهات السبع في حشرة *Drosophila* من ناحية أنه التكوين الجنيني

كما تسبب عدد الطفرات في صندوق التماثل حدوث نقصان في إنتاج البير والقديم وزيادة عدد *apoptosis*

وبوضح الفجارب التالية مسبق أن ذكرنا من التماثل التعريبي لتكوين صناديق التماثل عبر التدرج التطوري للتكاثرات بحبه

(١) - نقل بعض من صندوق التماثل من الرأس إلى البطن لتماثلات اسبب ظهور جنين معن قوسي الاستشعار

في حشرة *Drosophila* - لدى سبق الإشارة إليه إلى بويضة مخفية لحشرة *Drosophila* فإن الحشرة الناتجة سيظهر بها جلاص محل قوسي الاستشعار كما لو كنا نقلنا إلى بويضة النحوية جيد من صندوق التماثل الحشري

(ب) - نقل بعض الجين من صندوق التماثل البشري الذي يسبب تشوه منطقة الرأس إلى بويضة حمر مخفية، فإن كمار الناتج

ستظهر عليه التشوهات في منطقة الرأس

٢ - النجيدات الكاذبة *The Pseudogenes*

تشبه متابعات لقواعد في هذه النجيدات تلك الموجودة في النجيدات النوية ولكن النجيدات الكاذبة قد عثم نسخها *transcribed*

ولكن لا تحرق ترجمه لها *not translated* ولا يصح عنها مركبات بروتينية وشيخ النجيدات الكاذبة بقدرة في النجيدوم

ولأنه وجد كروموسومات متشابهة، حيثما يحتمل أن يكون الكايب قد تم عبوره لعمل *crossing over* (التي يحدث بين الكروموسومات متشابهة) لا تقسم الأجزاء التي تنتمي عنه لأجزاء الفردانية (منووية) إلى أن يحتمل أن من الكروموسومات الناتجة عن عبور على جزء من الكايب، مما يؤدي إلى عدم التعبير عن هذا الجين وبذلك بعض في البروتين الذي من المفترض أن ينتج عنه الجين. ومن هنا تتسبب طفرات كائنية في حدوث المرض. وعبر مثال ذلك هو تشابه مرض *Gaucher's disease* ينتج عنه بروتين *B glucosidase* من مسبب عنه بروتين مركبات *glucocerebrosides* في خلايا الدم البيضاء في الخلايا.

٢. الأجزاء الوراثية المتنقلة *The Transposable Elements*

كانت باحثة علم الوراثة الأمريكية باربرا مكنون *Barbara McClintock* هي أول من أشار إلى إمكانية الانتقال الفعلي لأجزاء من مادة الوراثة من مكان إلى آخر داخل المادة الوراثية. وكثيراً ما كان في يدها لايفيدات من الفرس العشرية من خلال دراستها في معمل *Cold Spring Harbor* في نيويورك على نبات الذرة. من علمها الوراثة في ذلك الحين لم يستطيعوا فهم ما سببها أو عفاها ما تستحقه من اهتمام.

وبالرغم من مرور سنوات ونحو الدراسات في علم الوراثة تحققت معاداة ما كانت به مكشوفة وهيبة القوى وقد ردت الاعتبار لهذه المادة القوية في عام ١٩٨٣ عندما أصبحت مفردة جادة مؤيداً لتقدير الأجزاء العنيفة والربط التي سبقت معرفتها.

ومن أهم ما يذكر هنا أن دخول مادة وراثية مشتقة *Transposon* إلى موقع جديد في المادة الوراثية يحتمل أن تستقر هذه المادة في وسط تتابع جين معين مما يؤدي إلى اضطراب هذا الجين وفقدان وظيفته. وقد قدر أن كل ٥ طفرات في الإنسان تشبه واحدة منها من طفرات بوحدة وراثية مشتقة. وبما أن ذلك امرار وراثية منها المهمولها على سبيل المثال:

آليات إصلاح الحمض النووي *DNA*:

يمكن تصنيف هذه الآليات كما يلي:

١- منع الخطأ *Prevention of errors*:

تقوم خلايا بالتدخل من بعض المركبات التي تؤثر بالنسبة بحسن الحمض النووي عن طريق معاملات سرية وذلك قبل أن تتفاعل هذه المركبات مع الحمض النووي وعلى سبيل المثال فإن بعض معاملات التحول *transformation* قد سببها بانجسم يشبه عينا ما يسمى الشوارد الحرة *Free radicals* التي هي عبارة عن ذرات أو جزيئات بحوزة عدد من الإلكترونات واحد *Single unpaired electron* وهي بذلك تكون ذرات أو جزيئات غير مستقرة *Unstable* ذات شحنة كهربائية كبيرة *Extremely reactive* ومن أمثلة الشوارد الحرة (الأسوبر أوكسيد) *Superoxide anion (O₂⁻)* ومفهوم بروتين *Superoxide dismutase (SOD)* يحول هذه الشوارد حرة بنحوية إلى فوق أكسيد هيدروجين.



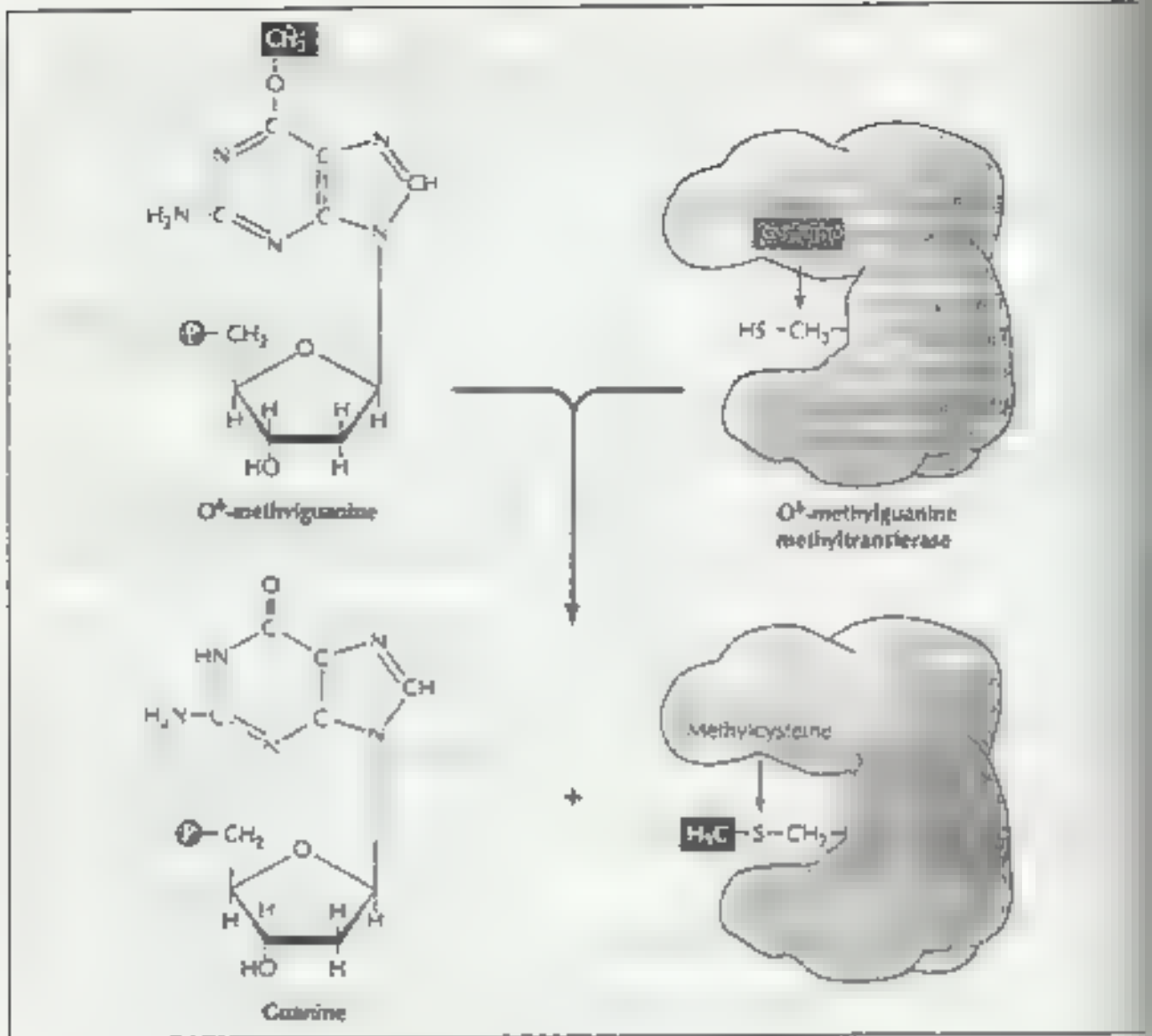
ويشكل H_2O_2 في سبيله، ولا بد أن يمتص *Catalase* يصل على حمية الخلية من أخطاره وفقاً للمعادلة:



ويجدر الإشارة إلى أن هناك مواد مختصة بحسن من شحذ بحرق ويطلق عليها اسم (مضادات الأكسدة) *Antioxidants* ومن أمثلتها فيتامين E وفيتامين C وبين كاربونيل *Beta-Carotene* والجلوتاثيون *glutathione*.

٢. الانعكاس المباشر للحل *Direct reversal of damage*:

يحدث ذلك في حالات محدودة ومثال ذلك ما يحدث عندما يتكون *Fluoradimers* في الحمض النووي *DNA* في البكتيريا أو حقيقيات خلية النخاع (ونفس في الإنسان) عندما يعمل بروتين *Photolyase* في وجود أطوال موجات معينة في ضوء لا يوصل (أشعة) على استعادة الوضع الطبيعي للقلويد للنيوتروجينية (شكل ملون ١، ٤).



(شكل ٥)

احد جزيئات حمض الامين المتبرع بالمجموعة الميثيلية في *O6-methylguanine methyltransferase* يربط مجموعة الميثيل من مركب *O6-methylguanine* و ينفصل بجزيء *cytosine* عند موقع نشطة بروتين

٢ إزالة الألكلة عن صرعى البريمات *Alkyltransferase* (شكل ٦)

تعتبر هذه البريمات من عائل مجموعة *alkyl* التي تقيت في القعدة النيروجينية ويوضح شكل ٦ قية البريم *O6-methylguanine methyltransferase* يربط مجموعة ميثيل من مركب *O6-methylguanine* و ينفصل بجزيء *cytosine* عند موقع نشطة *active site* بالبريم

٣ الإصلاح ببيت الميوكلينوتيد *nucleotide excision repair* (شكل ٧)

تعتبر هذه الآلية هدف نهض من جزء صغير من شريط الحمض *DNA* يحتوي على حل مثل مجود بزوج نيريجيديمات *Pyrimidine dimers* (رسم ٦ في شكل) و يوجد مجموعة كيميائية داخلية مرتبطة بحد الميوكلينوتيدات و بعد عملية الإصلاح على شريط البريم *endonuclease* يربط في موقع على جديء موقع يحل و بعد بعد قاع

جانب *backbone* شريط المعنوب من جريء حمض *DNA* عند هذين الموقعين (مرحلة 2 في الشكل). عقب ذلك يعبر بريم *DNA helicase* ثقباً بروابط الهيدروجينية بين القواعد الميتروجينية التي تربط شريطي الخرىء غير متطابقين بين موضع القطعين متالف الذكر (المرحلة 3 في الشكل). (لاحظ أن هذا الإنزيم الآخر يقوم بنفس عمل عدد مضاعف جريء الحمض النووي) في هذه المرحلة يبدو جريء *DNA* ناقصاً بجزء من أحد شريطيه يقوم بريم *DNA Polymerase* بيبء بجزء ناقص من ندى أوكتي نيوكليوتيدات وذلك من عدد (3) و لالجاه (5) (المرحلة 4 في الشكل). ثم يقوم الإنزيم *DNA ligase* بعملية (تحم *Sealing* عند نقطة التقاء الجزء الجديد الثاني مع الجزء الأصلي للشريط (مرحلة 5 في الشكل) وبذا يكون الإصلاح قد تم بغير كامل لأي نيوكليوتيد ظهر عليه الخطب

5- الإصلاح بغير قاعدة *base excision repair*

تعمل هذه الآلية على بر القاعدة الميتروجينية المرتبطة بالخط في جريء الحمض النووي *DNA* مثل وجود اليور سيب *Uracil* (شكل عدد ٦٧) وبدد لآلية بعبء بريم *DNA glycosylase* يكسر الرابطة بجنيكوسيديك *glycosidic bond* بين لقاعدة الميتروجينية وجريء السكر وهناك أمثلة عديدة بوجود قوءد ميتروجينية غير سوية في جريء *DNA* منها على سبيل مثال (أ) وجود اليوراسين عن طريق حذف مجموعة الأمبر *Amino group* من نيوتوجين

(ب) وجود *8-hydroxyguanine* عن طريق تأثير الشوارد الحرة *Free radicals*

(ج) وجود *3-Methyladenine* عن طريق عمل الأكليل *alkylating agents*

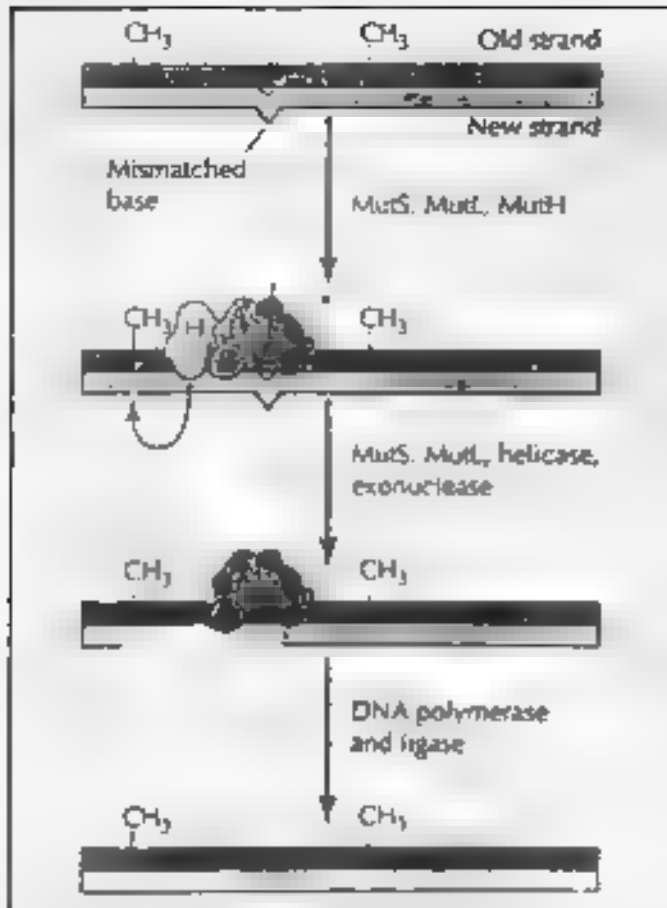
ويبدأ عن إزالة القاعدة الميتروجينية وجود مجموعة فوسفات وجريء ندى أوكتي ريبور في جانب *backbone* شريط جريء *DNA* بلا قاعدة ميتروجينية *behanded deoxyribose phosphate* يقوم بريم *endonuclease* بإزالة مجموعة فوسفات وجريء سكر وبد تظهر ثغرة في جانب *backbone* شريط الحمض النووي يقوم بريم *DNA polymerase* بتوسيعه (جمع شكل عدد ٦٧) تمهيداً لقم بريم *DNA polymerase* بيبء عند الموقع بإضافة نيوكليوتيد جديد عليه، ثم يقوم بريم *DNA ligase* بربط جريء متطابق مع طرف الشريط الأصلي عند موقع القطع

٦- إصلاح الخطأ عند تحقيق شريط الحمض النووي *Mismatch repair*

ترتبط هذه الآلية بإصلاح شريط حمض *DNA* المنطق حديثاً عند تصاعف جريء عد الحمض وتجر الإشارة إلى أن إصلاح شريط مخلق حديث في جريء *DNA* يتم عن أساس مرجعي هو بيبء الشريط القديم الندى من المقترض أنه سليم. وهذه المرحلة حاسمة تكون جريء *DNA* يتكون من شريطين متكاملين وفهر معلوم على وجه الدقة كيف تتميز آليء الإصلاح بين شريطي الجديد والشريط القديم للجرى في تكاثف حققت النواة *Eukaryotes* وهي البكتيريا - وهي من أوبسات النواة *prokaryotes* يعتمد التمييز على أنه في الشريط القديم مرتبط مجموعة ميتيل *CH3* بالأندين عند التقاطع *GATC* تتكون *6-methyladenine*، وإن عملية إضافة هذه المجموعة *methylation* في شريط مخلق حديث لا تتم إلا بعد فترة عد يتيح فرصة للتمييز على الشريط الجديد وإصلاحه إن كان به خطب وتتحدد عملية إصلاح في الكائنات أوبسات النواة (البروكتيونات) على الجينات الثلاثة *MutS, MutL, MutH* التي تنشط البروتينات *MutS, MutL, MutH* وتتم عملية الإصلاح وفق لخطوات لآلية (شكل ٦٨)

= يقوم البروتين *MutS* بالتمعرف على منطقة معصبة في شريط مخلق حديث ويرتبط بمرتكبين البروتينيين الآخرين *MutL, MutH*

= يقوم بتركيب *MutL* (وحو إنزيم) يكسر شريط *DNA* الجديد عند التقاطع *GATC*



(شكل ١٨) إصلاح الخطأ في ثلاثي القواعد في بكتيريا الإشريكية القولونية. يتم التعرف على شريط DNA الخطأ حديث (والذي حدث به الخطأ) عن طريق أنه لم تجر له (بعد) عملية methylation. يرتبط MutS بالخطأ المصحح ثم يرتبط بها MutL. يقوم الأخير بتشديد MutH الذي يقطع الشريط أمام موقع methylation. يقوم MutL و MutS مع الاتزان مع exonuclease و exonuclease بقطع الشريط عند القامة الخطأ. في النهاية يقوم إنزيم DNA polymerase بملء جزء جديد من الشريط الذي تم إزالته. يقوم إنزيم Ligase بدمج القرحه

مع إنزيم Exonuclease معاً ومع إنزيم MutL، MutS على قسم المنطقة من شريط DNA الجديد الواقعة بين موقع الكسر وموقع السطح وهذا يبدو فرجة خالية من الشريط الجديد.

« يقوم إنزيم DNA Polymerase وإنزيم Ligase بهذا سلسلة من الذي أوكسي نوكليوتيدات في موقع القرحه ، وهذا يتم الإصلاح

وفي الإنسان تعتمد عملية الإصلاح على جين متماثل للجين MutS وعلى ثلاثة جينات مماثلة للجين MutL وتؤدي الطفرات في هذه الجينات إلى سرطان وراثي في منطقتي القولون والمستقيم يعرف باسم Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)

الميتوكوندريا وإصلاح حمضها النووي DNA

تجدر الإشارة إلى أن الحمض النووي DNA في الميتوكوندريا لا يستطيع إصلاح طيز الخلل التي تعثره ، ويؤدي هذا إلى زيادة معدل الطفرات الحادثة به من نظيره في نواة الخلية بكتريه (ديموكوكس واديديورانس)

وإصلاح حمضها النووي

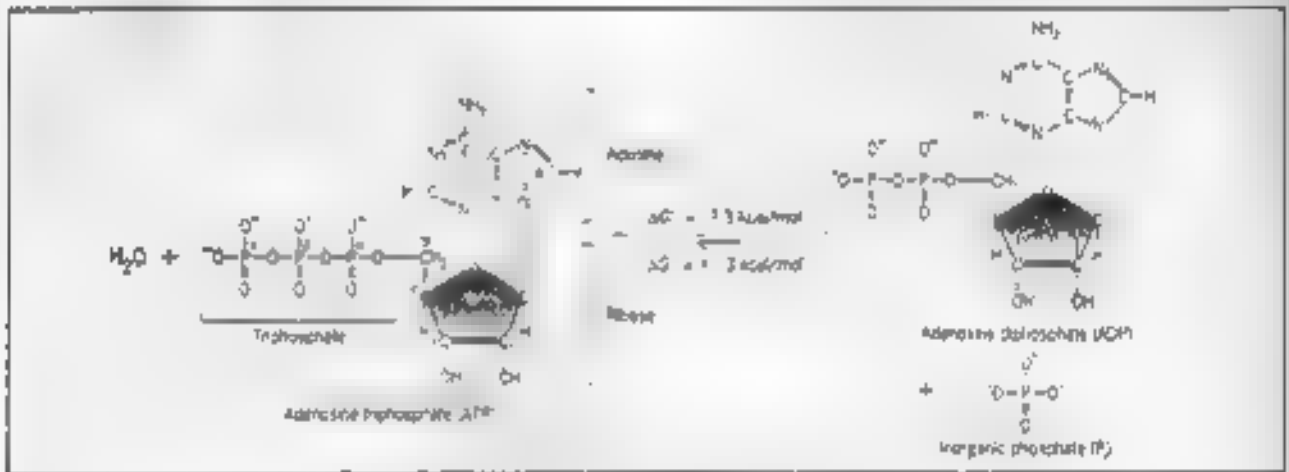
اكتشف العلماء طرازاً فرعياً من البكتيريا يعرف باسم *Deinococcus radiodurans* لديه قدرة فائقة على إصلاح ما يمتد إلى حمض DNA من خلل نتيجة التعرض للمؤثرات البيئية شديدة الطخورة فهذه البكتيريا تستطيع تحمل قدر من الإشعاع يزيد ألف مرة عما يتحمله الإنسان، وتستطيع أن تعيد داخل انفصالات النووية Nuclease وقد سجلت في موسوعة جيس للأرقام القياسية *The Guinness Book of World Records*

المختبر الرابع

الميتوكوندريا

حساب النور ونتاجها للطاقة

تعملس بقوة على معظم الطاقة اللازمة لأنشطة البيولوجية المختلفة من مواد الكربوهيدراتية عن طريق عدد من الخطوات الكيميائية ويتم استغلال الطاقة بدرجة في بدء جزيئات مركب أدينوسين ثلاثي فوسفات (*Adenosine triphosphate (ATP)* من جزيئات أدينوسين ثنائي الفوسفات (*Adenosine diphosphate (ADP)* وفوسفات (*P*) وبعد فون جزيئات *ATP* تعتبر مخزون للطاقة في الكائنات الحية وعهد الحاجة في الطاقة يعكس هذا التفاعل حيث لتكسر جزيئات *ATP* إلى *ADP + P* (حسب معادلة شكل ٢٩) وتنتج الطاقة حيث يستمد منه بطرق مختلفة حسب الحاجة كذلك تسهم المواد الدهنية والمواد البروتينية في إنتاج الطاقة

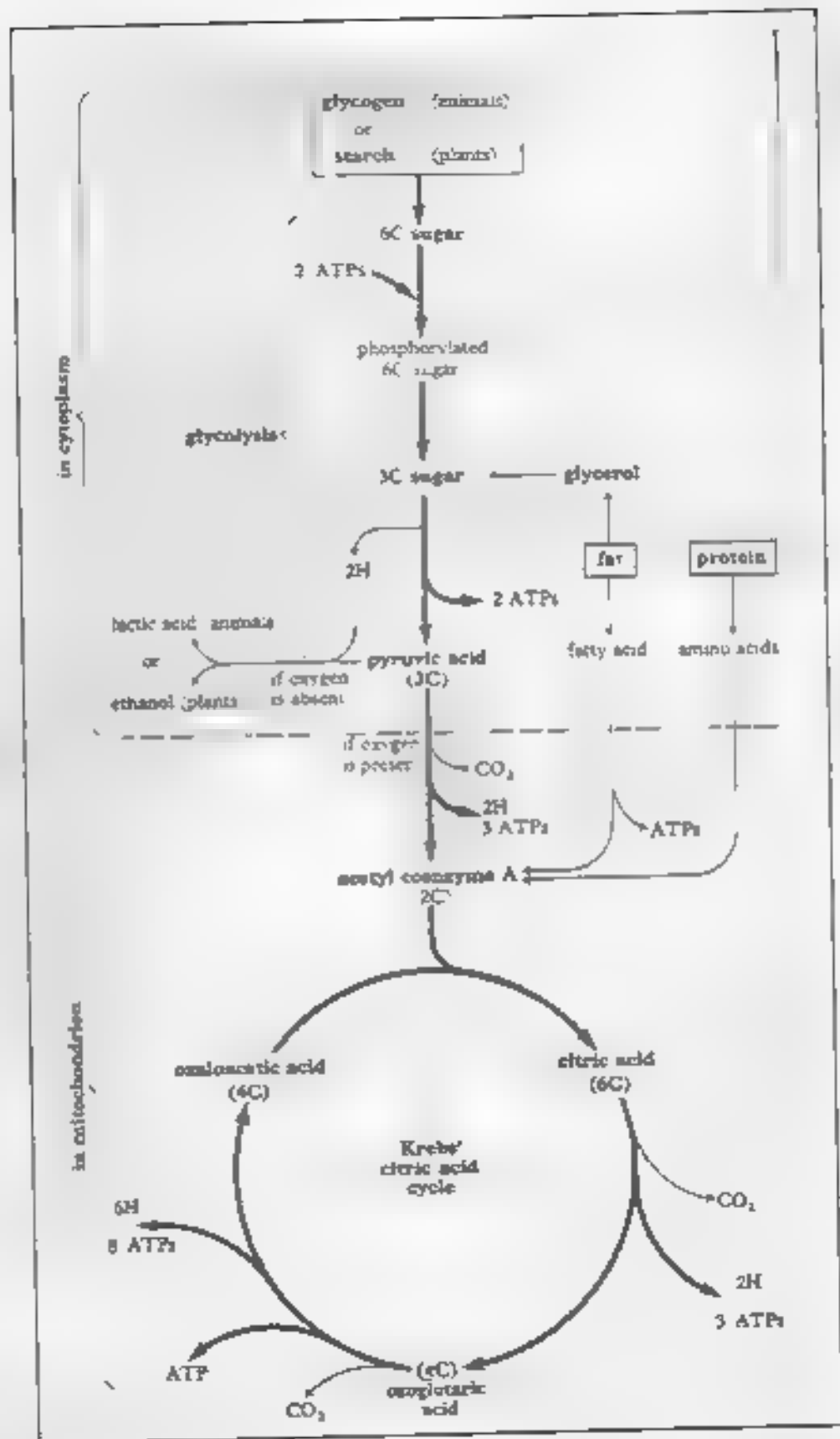


شكل ٢٩: تفاعل مركب *ADP* و *ATP*

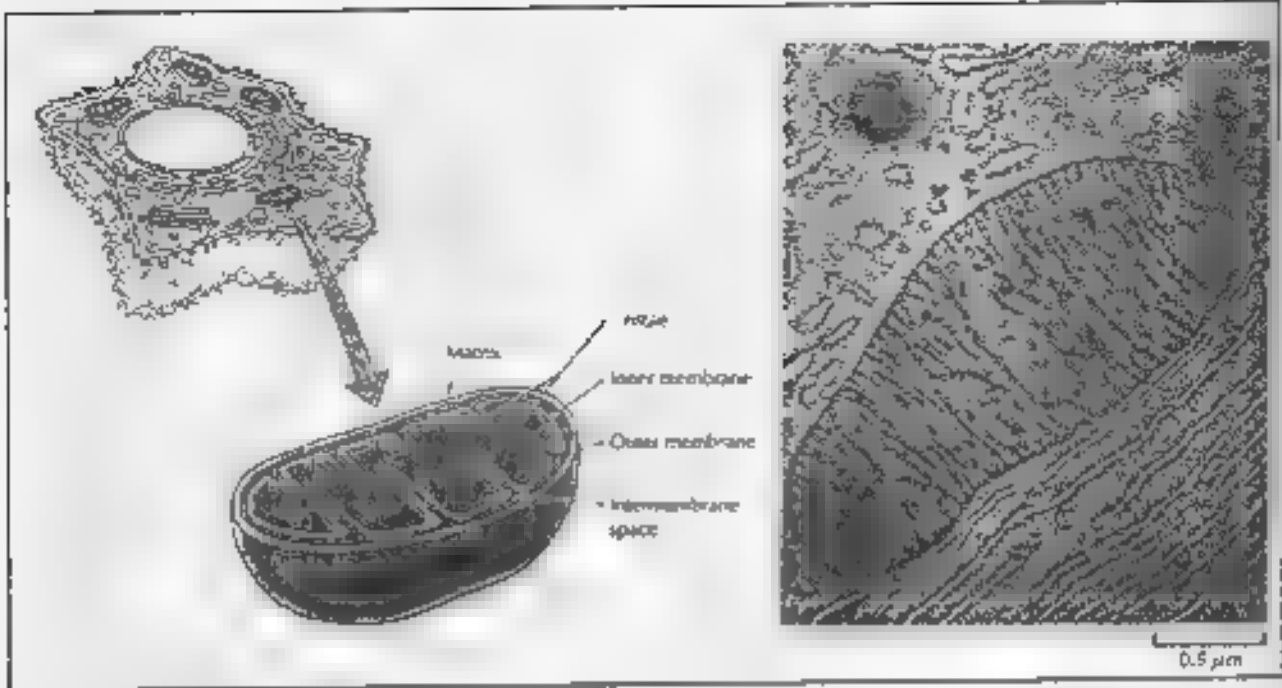
ويوضح (شكل ٧، شكل ١٨) أن التفاعلات الكيميائية الأولى في هذا السلسلة - والتي تتم في السيتوبلازم - تنتهي بتكوين مركب يعرف باسم بيروكسمايت *Pyruvate* وأن هذا المركب الأخير يدخل إلى عضيات خلوية تعرف باسم الميتوكوندريا *Mitochondria* الموجودة في السيتوبلازم. ويتم داخل الميتوكوندريا أكسدة البيروكسمايت إلى مركب يعرف باسم *Acetyl coenzyme A* (شكل ٧٠)

والميتوكوندريا عبارة عن أكياس دقيقة يوجد عددهم بالآلاف في الخلية الواحد. بشكل الميتوكوندريا *Mitochondrion* جدار يتكون من غشيتين يتكون اندخلي منهما ثنيات: صليبية الشكل يعرف باسم *Cristae* وشعيتوكونديون حيز يقع بين الغشيتين *Intermitochondrial space* وحجرة داخلية *Inner chamber* تحتوي على بعض الإنزيمات والكود ب التي يخلق عليها اسم *Matrix* (شكل ٧٦)

وتقوم الميتوكوندريا بدور أساسي في الحصول على الطاقة من مركب *Acetyl coenzyme A* حيث يتم في الحجرة الداخلية حدوث حلقة من التفاعلات الكيميائية يعرف باسم دورة كريبس *Krebs cycle* أو *Tricarboxylic acid cycle* ينتج عنها جزء من الطاقة كما يتم على الغشاء الداخلي للميتوكوندريا سلسلة من التفاعلات ينتج عنها مزيد من الطاقة



رشكل ٧٠ التمثولاء
الطائفة للسكر لى
سلاولاء سم لورا
كرسم لى ملوكوسلها



شكل ٧٢: الميتوكوندريا. و للميتوكوندريا الشبكية الداخلية قد يوجد في حيز محدد لاكتريتي. في حيز آخر قد يقع في طبقة وأخر تقع في الميتوكوندريا وتتمثل في البروتين المركب *Acetyl coenzyme A* يتأكسد من خلال دورة كريبس التي تحدث في الحجرة الداخلية للميتوكوندريا. في تاسي أكسيد الكربون ويصاحب ذلك اختزال جزيئات

Nicotinamide adenine dinucleotide **NAD**
Flavin adenine dinucleotide **FAD**

في

Reduced nicotinamide adenine dinucleotide **(NADH)**
Reduced flavin adenine dinucleotide **(FADH2)**

على التوالي : (شكل ٧٠ ، شكل ٧٣ ملون ، ٧٤ ملون)



العلم الينغلي (الألماني للورد
 هانس أدولف كريبس
 Hans Adolf Krebs
 ٩٨ ٩٩

ويرجع اكتشاف دورة كريبس و تعاليد بيولوجي (ألماني اموند) هانس أدولف كريبس *Hans Adolf Krebs* ، ١٩ - ٩٨) وقد حصل على جائزة نوبل في عام ١٩٥٣ تقديراً لاكتشافاته المتميزة التي كان لها عظيم الأثر في فهم بيولوجيا الخلية. ويعتمد إنتاج الطاقة وإختزالها في صورة يمكن إستخدامها بها في هذه الإلكترونات عالية الطاقة *high-energy-electrons* في جزيئات هيدروجين مركبة بعد يعرف باسم *المسفرة* *Oxidative Phosphorylation* ، وفيها تتدفق عدد الإلكترونات عبر سلسلة من المركبات يطلق عليها اسم *حاملات* *Carriers* تقع في غشاء الخلية الداخلي للميتوكوندريا. وينتج عن ذلك قدر من الطاقة يستعمل في دفع البروتونات *Protons* عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا ليصبح تركيز البروتونات عالياً في الجانب الأخر من الغشاء. هذا يخزن فرق في تركيز البروتونات على جانبي هذا الغشاء ينتج عنه طاقة كهروكيميائية

شكل ٧٥، ٧٦، Generation of proton gradient across the inner mitochondrial membrane that yields electrochemical energy

(٧٦، ٧٥)

ويمكن تحديد أربعة مركبات تقع في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا والتي لها علاقة بنقل الإلكترونات (شكلان ملونان ٧٦، ٧٥) كما يلي

* المركب (I) (Complex I) وهو يتكون من وحدتين تحتويان على حواتي ٤ سلسلة من عديد الببتيد وهو يختص باستقبال الإلكترونات الصادرة عن مادة $NADH \rightarrow NAD^+ + H^+$ نتيجة في دورة كريبس عند ثلاثة مواقع من مركبات succinate malate وينتقل الإلكترون إلى مصاحب (إسمه Coenzyme Q or ubiquinone) ويصاحب ذلك انطلاق قدر من الطاقة يستعمل في نقل بروتون H^+ من الموجود في الحجرة الخارجية للميتوكوندريا.

* المركب (II) (Complex II) وهو يتكون من أربع سلسلة من عديد الببتيد ويستقبل إلكترونات الصادرة عن مادة $FADH$ نتيجة في دورة كريبس عند مركب Succinate وينتقل الإلكترون إلى مصاحب (إسمه Coenzyme Q or ubiquinone) ولا يصاحب ذلك انطلاق طاقة

* المركب (III) (Complex III) وهو يتكون من حواتي عشر سلسلة من عديد الببتيد - وعنده يستقبل الإلكترونات من Coenzyme Q أو سوتوكوم (C) ويحضر هذا الانتقال على اتصال قدر من الطاقة يستعمل في نقل بروتون H^+ من الموجود إلى الحجرة الخارجية للميتوكوندريا

* المركب (IV) (Complex IV) وهو عبارة عن سيم Cytochrome oxidase الذي يقوم بنقل الإلكترونات إلى الأوكسجين ويصاحب ذلك انطلاق قدر من الطاقة يستعمل في نقل بروتون H^+ من الموجود في الحجرة الخارجية للميتوكوندريا

وفي نهاية تدفق هذه البروتونات عبر ممرات خاصة في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا (هذا المركب البروتيني رقم ٧) إلى الحجرة الداخلية للميتوكوندريا. وتستمر الطاقة الناتجة من ذلك في تكوين جزيئات ATP وكما سبق القول تتحد هذه البروتونات في نهاية مع الإلكترونات والأوكسجين ويتكون الماء



ويوضح ما سبق أهمية تدرج الغشاء الداخلي للميتوكوندريا في المحافظة على فرق تركيز البروتونات. وبما سجدته غير مدفد لمعظم الأيونات والجزيئات الصغيرة من جسر المحافظة على هذا الفرق. ومن ناحية أخرى فإن الغشاء الداخلي للميتوكوندريا يحتوي على قدر هام من جزيئات البروتينات (أكثر من ١٠٧) ذلك أنها ضرورية في عمليات نقل الطاقة المؤكسدة، وبما أنها من أهمية في نقل النيوترونات والأحماض الدهنية من مسهوليلاز إلى ميتوكوندريا. أما الغشاء الخارجي للميتوكوندريا فهو على العكس مدفد بالأيونات والجزيئات الصغيرة ولا يحتوي تكوينه على هذا الفرق الذي من البروتونات

ولنجد الإشارة أن أرميد بخصوص على الطاقة الناتجة من تفاعل جزيئات ATP من فرق تركيز البروتونات على جانبي الغشاء الداخلي للميتوكوندريا يرجع الفضل فيه إلى أيمر Mitchell Peter Mitchell عالم الكيمياء الحيوية في إنجلترا. الذي قدم نظريته هذه في عام ١٩٦١ وحصل على جائزة نوبل عام ١٩٧٨ تقديراً لذلك. ويطلق على الآلية التي قام بها الدم مثل اسم الآلية الكيميائية Thermotaxis في ش. ه. و. مرور بروتونات عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا

وقد عرفت أن آلية الحصول على الطاقة (إنتاج جزيئات ATP من تكسير جزيئات الجلوكوز في الميتوكوندريا) من خلال دورة كريبس تختلف عن آلية الحصول على الطاقة من طريق نقل الإلكترونات في طريق الفرق في تركيز البروتونات التي قام بها Mitchell. حيث إن الطاقة في الحالة الأولى تنتقل من خلال استهلاك كميات معينة من الطاقة من مركب ما إلى جزيء ADP وذلك

عن طريق تفاعل كيميائي منتج للطاقة Energy yielding

خطة الوراثة للميتوكوندريا (شكل ٧٧ ملون)

من الجدير بالذكر أن معظم بروتينات الميتوكوندريا يتم بدونه (٦) ترجمته ضمن RNA الراسب ($m-RNA$) لخاضع بها في سيبيلة بواسطة بوسومات $70S$ وتتخذ سلاسل تبتيد جديدة في ميتوكوندريا بعد نصي سرت معيه وسفر الميتوكوندريا يحثواها على حثها. الحمض غزير DNA حث بها وهذه جزيئات حثية يمكن وجود في حجرة اند حية للميتوكوندريا ويبلغ حجم كل منها ١٦٥ من زوج بابت التبروجيه ($16.5kb$) وينصح مدة وراثية الميتوكوندريا في طورين من الحمض النووي الريبي (الرب) $r-RNA$ و $s-RNA$.

ويلاحظ ان الميتوكوندريا يمكنها ان تنقسم و سجد مع بعضها كما مر مادة الوراثة بها تضاعف معها في وقت بعض نظر عن تضاعف مادة الوراثة في سرة الحية ندى لا يحدث إلا في مرحلة معينة من الدورة الحثية والمعروفة بالمرحلة (5) وحسوى الميتوكوندريا هي بروتينات غير نلا حتى سيقف لإشارة بها وهذه تتكون من نسخ مادة الوراثة الخاصة بالميتوكوندريا ثم ترجمه $m-RNA$ ناسج و بروتينات ويبلغ عدد هذه مركبات البروتينية ١٣ وهي مثل لانس انطليعى بعضه الداخلي للميتوكوندريا

ويجدر الإشارة إلى أن بعض الشفرات وراثية في الميتوكوندريا يختلف عن الشفرات وراثية العامة التي مصدرها نواه حثية ونسب سبب و تشير إليها من حيث مدلولها وانجسبون لآتي بوضوح هذه الاختلافات في لمادة وراثية للميتوكوندريا البشرية

Differences Between the Universal and Mitochondrial Genetic Codes

Codon	Universal Code	Human Mitochondrial Code
UUA	STOP	Trp
AGA	Arg	STOP
AGG	Arg	STOP
ACA	Ile	Met

ومن الجدير بالذكر أن الشفرات الوراثة للميتوكوندريا المعروفة $fixed$ والشفرات تختلف لبعض من الشفرات وراثية العامة ويوضح شكل (٧٧ ملون) جينوم الميتوكوندريا البشرية ومواقع التناهدت الدالة على ١٣ مركب بروتيني سي تدخل في تكوين مركبات التي يمر بها بالأرقام ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ الواقعة على الغشاء الداخلي للميتوكوندريا وهي

Complex I	<i>NADH dehydrogenase</i>
Complex III	<i>Ubiquinol: Cytochrome c oxidoreductase</i>
Complex IV	<i>Cytochrome c oxidase</i>
Complex V	<i>ATP Synthase</i>

وبالإضافة إلى ذلك يحتوي جينوم الميتوكوندريا على

= جينات $12S r-RNA$

= جينات $16S r-RNA$

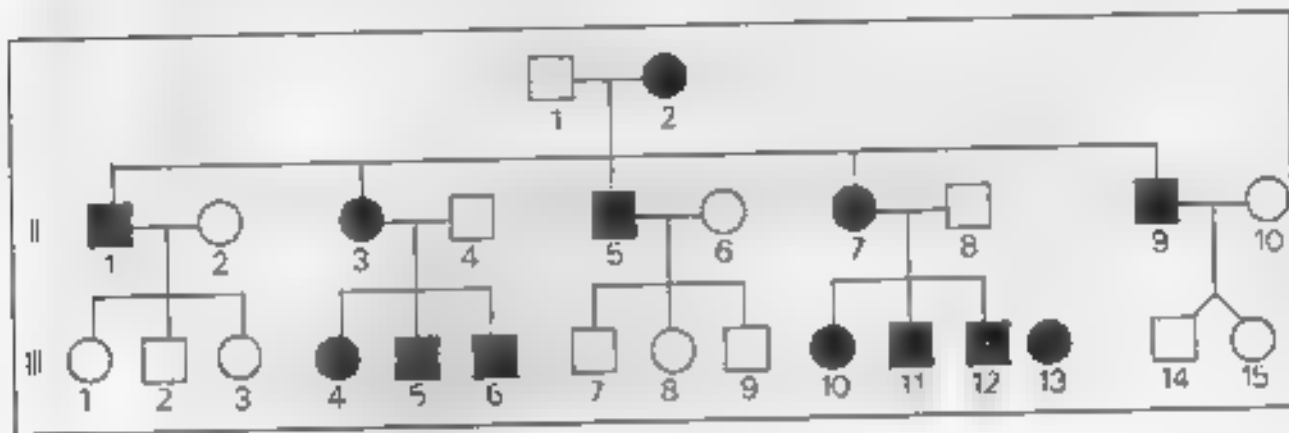
= جينات $22 t-RNA$ وهذه يرمز لكل منها بحرف أبجدي واحد يدرس على الحمض

الأميني الذي يرتبط به (مع ملاحظه ان الحمض $I \& S$ لكل منهما موقعان)

١٨. منطقة من الجينوم غير مدعوم في سكر (D loop) هي شفرة متغيرة تسمى *Origin of DNA replication* وتتابعات بروتينها تسمح

ووجد أن في جينوم ميكوندريا يختص على بروتين *Larimus* ٥. سوة بجينوم نووي بحلية وراثته على عكس جينوم بيكتيريا ذو لا يحتوي على إيترونات

ويوضح شكل (٧٨) توريث جينات ميكوندريا في ثلاثة أجيال في عدد قليل من الأسر وكيف أن الأم وحدها هي مصدر توريث هذه الجينات وبخاص ميكوندريا (٣٧) جينا، منها (٢٢) ترمز للحمض النووي الريبوزي القاع (rRNA) - (٦) جين ترمز للحمض النووي الريبوزي بريبوسوم rRNA وتعتبر هذه الجينات ٣٤، التي تسمى بروتينات معقد بروتينية أما الجينات الباقية (٣) للحمض النووي البولي يوفيلي "الميكوكودون" من حيث الحمض في الميتوكوندريا حرة بصفة ما تفسر بخلود



شكل ٧٨ طريقة توريث *Fastly Percept* بروتين توريث جينات ميكوندريا في ثلاثة أجيال حيث أن الأم وحدها هي مصدر توريث هذه الجينات في جينوم بيكتيريا. سوي لأندوس بيكتيريا غير الحضانة وتظهر اليرقات



المصطلحات المختارة

الطرق العملية الحديثة ذات العلاقة بالكشف عن التغيرات في المادة الوراثية

يشكل بعض الظهور (الكيمياء) شعير مسبق في سخيرو كثير من مراض الوراثية فسمات ملامح بوجه سي
سول اليها في فصل الثاني والحادة عقيه غرد وحشمر نجد ويعتبر *starch* رحد يند وسفل بقم وطرف عيصات
Electrographic Pattern وحشمر حرد + جسم الاخرى وانتي مشهور وبعده في الفصل السادس تعبير عن بعض
لاساسيه التي يعتمد عليها الصبيب في مسخيرو مرض + سي وند قبله على شحوص وشديرو اندم وشديرو ديوا التي
يعبر عنه في بعض الحالات وكذب فحص لاجبه بوجودت فيو القصية *ultrastructure* وانحيزر جيوثيمياني للسائل
الأميوني *amniotic fluid* (الذي يحيط بالجنين)

لأن الشخيص لا يكمل بحر لا بعد جرد الشحوص عمية معينة التي بدعه عدم خديت مد عيصات الذين عسرو
وسور قها يني موجر بعض بطور معينة سي ساعد على شخيص الأمر من يوربه

أولاً : الطرق المعتمدة على الكروموسومات :

١ - صباغة جسم بار :

اسرنا في الفصل الأول من هذا الكتاب في جسم *Bar body* وكيف انه يمثل أحد الكروموسومين ١ في الإناث حيث يعرفه
الكشف عنها يعرف باسم *Lyonization* ب كروموسوم ١ الآخر فبشر في صورة *caracots* وبسالي تكون جدياته في حالة
مشطية وفي الذكور حيث لا يوجد سوى كروموسوم (٢) واحد هم في حالة مستند بالضرورة وبسالي فلا يوجد في خلايا الذكور
جسم بار وكذا سري في الفصل السادس في هناك حمة مرضية في آرات يكون عيب فيها أحد الكروموسومين ١ و٢ وبالسالي
لا يوجد في خلاياهم جسم بار، كما ان هناك حمة مرضية في ذكر يكون فيها كروموسوم ١ ي (١) وبالسالي يكون
في خلاياهم جسم بار

وعادة يتم الكشف عن جسم بار في الخلايا البغلاية جدره عد او في أحد من خلايا دم لييفاه المعروف باسم
polymorphonuclear leucocytes (انظر الفصل الأول) وبتم يمكن مشاهدة جسم بار في تحفيرات سحيات الدم امصوفة كما
يمكن مشاهدة جسم بار في القطاعات ميكروسكوبية مصبوعة لاصد + جسم جدره

وبنسبة لعينات بطانة عد ينفذ الأمر عمل كشط *cytology* عسره اند وسير انصق لعينا على سطح شريجه حاجيه تم
جود تثبيت بخلايا باستخدام الاثير والكحول الكعير مصبوبة مدة عدة ساعات ثم بحرو الصباغة باستخدام *carcy fast violet*
أو باستخدام صبغ أوريدين *orcin* ماليا في حمض خليك *acetic acid* مالح

وفي جميع الحالات لابد من فحص عدد من التحفيرات لا يسر (٤) كما لابد من عييم بعد صلات لخلايا في كن محفير
للحكم على وجود حالة مرضية

٢ تحفيرات الكروموسومات

سبق ان تناولنا باختصار في الفصل الأول طريقه ابتداء محفير كروموسومات

ويمكن التعرف على الطرق المستخدمة في هذا العدد الرجوع إلى كتاب بعض التقنيات الجزيئية الصادر من معارف ومسابقات
بمكتبة محمود الهياوي والدكتور ميسر الجيزوري

٢. قياس محتوى الكروموسوم من حمض DNA باستخدام Flow Cytometry

في هذه التقنية تصبح الكروموسومات بصبغ فلوريسنتي (*ethidium bromide* عادة) ثم تدفع مع سائل إلى جهاز يعرف باسم
Flow Cytometer (مسكن نور ٧٩) حيث يسلم على الكروموسومات شعاع من الليزر (*laser beam*) فيصدر من كل كروموسوم وميض
a flash of fluorescence بصبغ واحد للجهاز يعرف به photomultiplier tube تقوم بترجمة الإشارة الكهربائية إلى وحدة تحليل
analyzer أو كمبيوتر يقوم بقياس رسم الجاذب يعرف باسم flow cytotype ويتعدى هذه الوسيلة يمكن تقدير كميته حمض DNA
في كل كروموسوم ولا تستغرق دراسة آلاف الكروموسومات بيد الجهاز سوى بضع دقائق ويمكن بعد الجهاز أيضا قياس كمية
الحمض النووي DNA في الخلايا ويرجع الفضل في ابتكار هذا الجهاز إلى ميسر M.I. Futrelyer and L.A. Herszenberg

ثانياً طرق البيولوجيا الجزيئية Methods of Molecular Biology

فصل الحمض النووي DNA من الخلايا:

يتم فصل حمض نووي DNA من خلايا بدم من الغنم الخنزير بتركيب $0.5\% \text{ sodium dodecyl sulphate}$ بمكسرين خلايا *lysis*
ثم يحصل *survived* مع $0.1\% \text{ proteinase K}$ بمكسر جزيئات البروتين ثم يضاف *phenol* يستحصل به البروتينات ويسبلي
الحمض النووي في وسط مائي ويجري ترسيب الحمض النووي DNA باستخدام كحول *ethanol* ويمكن فصل الحمض
نووي من الدم (١٠-١٥) ميكروجرام من الحمض النووي DNA

الإنزيمات القصير:

يقد فتح اكتشاف إنزيمات *restriction enzymes* ومنه من الإنزيمات *restriction enzymes* *polymerase chain reaction (PCR)* بدأت
أهم تطور العديد من تقنيات البيولوجيا الجزيئية الأخرى وسرعان ما دخلت حيز الاستخدام هاتين التقنيتين وعدد من
التقنيات الأخرى التي تتضافر مع بعضها يولد اكتشاف من مجربات غير المسبوقة في هذا المجال
كان لاكتشاف إنزيمات *restriction enzymes* دو هذه في فتح آفاق متعددة أمام العلماء في مجال فهم آلية نقل الصفات
الوراثية وتتميز هذه الإنزيمات، ومن ثم نشأ ما يسمى بالهندسة الوراثية وغير ذلك من تقنيات حدثت ثمره في مجال علوم
البيولوجية

في عام ١٩٦٠ استطاع دكتور الأمريكي *Hamilton D. Smith* فصل إنزيم من بكتيريا سمها يسمى هيموفيلاس *Hemophilus influenzae*
من سلالة (d) يمكنه أن يقطع جزيء DNA عند مواقع معين من تسقة مونوكليوتيدات، وقد سمي هذا
الإنزيم *HindIII* حروف الاسم مصدره بكميات من محدد جسيمات *restriction enzymes* بكتيريا *Haemophilus influenzae* من سلالة (d) بكتيريا
الدراسة في مقالين في العدد رقم (٥٦) لعام ١٩٧٠ في مجلة *Proc. Natl. Acad. Sci.* وقد توالى فيما بعد اكتشاف ما يزيد على ٣٠٠ إنزيم في
أنواع مختلفة من البكتيريا حيث يقوم كل إنزيم بمبدأ يقطع جزيء DNA بطريقة معينة وتعد تقابلات معينة من المونوكليوتيدات
وقد عرفت هذه الإنزيمات باسم الإنزيم *restriction enzymes* وقد فتح استخدام إنزيمات *restriction enzymes* آفاقاً واسعة أمام تكنولوجية
توظيف مادة بورتية وقد حصل بعدة (سميث) على جائزة نوبل في هذا المجال وبتطويره في عام ١٩٧٨ تقديراً لذلك

وحقيقة الأمر أن البكتيريا تمسحها إنزيمات *restriction enzymes* من قد سميها *restriction enzymes* التي تسمى *restriction enzymes* وقد
من قدرة الفيروسات على تعزيز داخلها وتقسيم *restriction enzymes* من قد سميها *restriction enzymes* التي تسمى *restriction enzymes* وقد
يتمثل أبداً ليس إلا أن توثق هذه الإنزيمات على مادة من ثمة ميكروبات معينة وقد هو راد غير راد حيث أن البكتيريا

يسمى مستخدمه بعد ذلك في المراسم مطوية وتسمى تقنية انقاسه هذه باسم اكلان حمض *DNA amplification*، والإجراء عليه مصاعفه التجريء يرمه فأ : يسمى بجريء من مقصوف ثم تكوير شريط جديد أمام كل شريط قديم باستخدام إنزيم *DNA-polymerase* حيث يرتبط كل شريط جديد مع شريط القديم وبذلك يصبح تدين جنومات من حمض بدلا من جريء واحد ويتكرر هذا الإجراء عدة مرات يتكون ديمما يعنونه همنه عدد كبير من جزيئات الحمض - تشبه كنه الجريء لاصلي الذي بدنا به

ويرجع نصر في هذه مضميه في تسمى تدعى البهجة شتلس *Polymerase Chain Reaction (PCR)* إلى العنبر (مولس) *Kary Mullis* و *Fred Faloon* في شركه *Cetus Corporation* في كانيفوريا حيث قام بدشره في عام ٩٨٥ وهي تعتمد على مستخدم نريم بنمره موجود من يكتريا (انيسوباكولاى) *Escherichia coli* وإجراء عمليات مصاعفه في انيسوبه *in vitro amplification*

في عدم بدسه نشر سبعة باحثيو مبهه (مسكى) *Ronald Saiki* ، *Fred Faloon* و *Mullis Kary* بحثا عن بوظيف هذه تجريء في مستخدم مرض لايمس *Borrelia burgdorferi* وهي بواقع فإن تقنيه *PCR* سبخدمت على بدى السنوات ، بلحقه في تشخيص الأمراض جريءه والأمراض الطفليه

وبما ان عميه فل سريطى جريء *DNA* من بعضه سبخدم بدرجة حررة تصل إلى ٩٠ م فإن نريم البمره سبستخدم كان يتعرض للتلغ مع كل دورة تضاعفه ولا فث ان دت كل شكل هبنا على من يقوم بالعم

وكان حل هذه المشكله في عام ١٩٨٨ ، هبنا قام ثمانية من اسد بقباده (ساكى) *Ronald Saiki* ، وكان من بينهم (مولس) *Kary Mullis* باستخدام نريم مله من يكتريا تعرف باسم *Thermus aquaticus* يعيش في الياييع بهاره لمن نسر من نريم البمره في هذه البكمبره على وجه مخصوص يمر في درجة حررة ثابته وقد طو شى هذ الإنزيم سم *Taq polymerase* ومن توسع ن حروف *Taq* موجوده من الأخرى ، ون لاسم الجنس واسم مله بذا من بهذه البكتريا ومن دت الخبر مكن ندرسبر أكثر حمض *DNA* في الأنابيب في اعمد يضافه نريم *Taq polymerase* ثمره واحدة دون ن يصاب الإنزيم بالتلغ ربه لمره الى بدرجة حررة يصل إلى ٩٠ م في كل دورة تضاعف ويجدر لاساره إلى ان بعض ماعل سبستخدم في السنوات لاهره نريم يسمى *Taq polymerase* موجود من يكتريا *Thermococcus* وسنطبع ان يعم في درجة حررة ٩٠ م دون ان يثلغ

وقد تم وست شركه *Cetus* مع شركه *Perkin-Elmer* في أمريكا لإنتاج جهاز ذاتي تشغيل يقوم بمصاعفه جزيئات حمض *DNA* ويطلق على جهاز سم *Automated Thermal Cycler* (سكر ثيرر) قد ٢٧ ، وهو سبخدم لآل على نطاق واسع في ماعل البحوث وفي هذ الجهاز برفع درجة حررة البه لائم همنه هذ الشريطين ثم تخففى البه لإائم عميه بده الشريط بجديد مرتبط مع شريء القديم وإفاده وهكذا بدنا بمره جريء مثلا من عدد تحريء بربيع إلى ٢ ثم ٤ ثم ٨ ثم ١٦ ثم ٣٢ ثم ٦٤ وهكذا وقد قد انه في بدى ٢٠ دورة يتم التضاعف بمقدار مليون ويتميز هذه بطريقه سرعة الإجراء

وبوصح شكر ملو ٨١ ن تحليل شريء جديد من حمض *DNA* ندم شريط قديم في بويه يقصى ان نرود التفاضل بجريء من شريط جديد بربيع مع جريء مقابل من الشريط القديم - وعمد فقط بهذا استكمال الشريط الجديد في نكوير عقب نجره الذي همنه من

ويسمى جريء من شريط حمض *DNA* بدى مصيغه هذ تعرض بده (بدى *Primer*) وعلى هذ مبيد ان ماعل يتابع لقواعد انيمروجيمييه في منطقه المجاور جريء مطوب مصاعفه حتى يبحار به (البدى) المناسب كذلك من الطرف والنهاية الأخرى نجره مراد مصاعفه محتج إلى بدى آخر وبذلك يتركز التضاعف في المنطقة من جريء *DNA* الواقعة بين (اليلامين) ومن هذ فإن تفاعل *PCR* - كما نكرنا سابقا مضاعف جزئا من جريء *DNA* يقع بين منطقتين من الجريء معروف قبيل تتابع لقواعد انيمروجيمييه حتى يبحار لكل موعه (البدى) مناسب

بمن الجدير بالذكر أن نمو تكوين شريط DNA جديد يتم بالمسبة من الازداد (A) و (T) الازداد (C) و (G) ووجه عكس اتجاه الشريط
 حريم الذي يتكون وفقاً لهذا الشريط الجديد
 ومن مضمون هذا نوع في الازداد التي تجرى فيها عملية لتضاعف كل من الذي اوكسي نيو كيمويوناز الأربعة التي تنهي
 منها الاشرطه الجديد، وهي

deoxythymidine triphosphate (dTTP)

deoxycytidine triphosphate (dCTP)

deoxyadenosine triphosphate (dATP)

deoxyguanosine triphosphate (dGTP)

بمن حال كمن هذه الذي وكنسي ميوكليوتيدات في بدء انزيم الجديد الذي يحمض DNA بعد فعل مجموعتي فوسفات
 - كل نمو والإبقاء على مجموعته فوسفات واحدة ومع استمرار تكاثر غنية المتضاعف مسجدر الشجرة يتطلب معالجة قد
 تضاعف كثيراً وذلك لكون باقي أجزاء الخفض

ب معالجة مادة نووية بهدف دراسة معقدة خاصة فيه في مواقع عديدة منها التحفيز التي هو يوجد ميكروبيد
 معبسة - وهذا يجري ككثير للمادة الوراثية للميكروب وقد تكون مادة نووية تميكروب هي حمض RNA وليس حمض DNA
 كما في حالة فيروس الإيدز - وعندما يجري في نعمل بعد سريته حمض DNA بعد شريط مادة الوراثية للفيروس - ثم يتم
 بعد شريط حمض DNA بعد شريط DNA لاوت ش يجري فيها PCR بحري DNA

ويحتاج بعد شريط من حمض DNA ٣٠ سريته من حمض RNA في أنزيم يسمى (بمن نسخ العكسي) *Reverse Transcriptase*
 كان نعلمه الأمريكيون الثلاثة (باتيمور - ديبكو - بومر) *Kaplan, Doolittle, Temin* قد اكتشفوا هذا الإنزيم في عام ١٩٧٠
 وحصلوا على جائزة نوبل في عام ١٩٧٥ تقديراً بذلك

وكما سبق فأن هذه التقنية تستخدم في تشخيص الأمراض الوراثية حيث أن سبب هذه الأمراض يرجع إلى تغيرات في
 حمض DNA كما في حالة مرض الثلاسيميا *B-thalassemia* كمن نسخة هذه النسخة في محار لطب شرعي حيث بها ضرورة
 في طرق التشخيص الجزيئي أو في تحديد البنية حيث أنها نسخ معالجة أقل كمية من مادة الوراثية حتى لو كانت
 مسددة من خلية واحدة كما تساعد هذه التقنية في اكتشاف وجود الطفرات مسرطنة *oncogenes* وقد تم تطبيق هذه التقنية
 أيضاً في دراسة حمض DNA بخاص بالميكروبات وتستخدم هذه التقنية على نطاق واسع في سطحيات مرض الإيدز

وبوصف شكل صور ٨٢ تصادف معارف بيولوجية جديدة في كشف ما إذا كان جين لم يولد بعد من قبل بعرض
 الأنسب مسجدر *nick & ell ligase* وذلك في عدته يشبه فيها حين هذا مرض ويوضع الجزء من الرسم منطقة من حمض
 DNA خفيفها *topo* يخزن على نطاق سليم من ميكليوتيدات ويذكر بريم قصر *3'-H* يعطى (يعطى بعد تتابع
 بدون إلى قطعين أحدهما حمض *topo* والآخر حمض *topo* كما يوضح الجزء نفسه من الرسم منطقة نفسها من حمض DNA
 ولكن صايبها طريقة يعطيه *point mutation* هي السبب في حدوث مرض لاوسا (بالمعنى (بالمر الأحمر في سماع الميكليوتيدات)
 وبموجب حدود هذا التغيير في تتابع فإن بريم القصر *3'-H* لا يمكنه قطع الحمض "مادة DNA في هذه منطقة
 وتتحدد خطوات العمل فيما يلي

استخدم باديس *DNase* ٢ يعملان عند طرفي الجزء المطلوب من حمض DNA وإجراء تقنية تدعى ببطء جسر

phosphatase chain reaction

استخدام البريم القصر *3'-H* فإن كان يحمض سووي لم يصب بالبطء فإن الجزء الذي تمت معالجته بتقنية تدعى
 ببطء يتمثلل يهضم بالإنزيم في جزئين أحدهما حجمه *200bp* والآخر حجمه *100bp* وإذا كان هذا الجزء أصوب بالبطء
 فإنه لن يهضم وسيظل حجمه على حاله *200bp*

يحدث بعد ذلك لفصل حمض *DNA* فصل كيريمي يستخدم ألواح الجيلاتين ويتم هذا باستخدام جهاز خاص (شكل عدد ٨٢) وهو عبارة عن طبق زجاجي على محتويات معين ويتميز بالثقب الكيريمي، ويوضع في التطبيق ألواح الجيلاتين تعمل في هذه الحالة تعرف باسم *slots* في ناحية القطب السالب حيث يوضع في كل حمض جدي عينات الحمض النووي *DNA* موضوع الدراسة. ويتشعبان كهربياً بحجم *migrate* هذه القطع في اتجاه موجبات الجهد الكهربائي في اتجاه القطب الموجب. في هذه الحالة تتسبب شحنتها مع حجمها، فالقطع الصغيرة تتحرك بسرعة طويلة وانخفض كبريد بحجمها سرعة صغيرة يتم هذا مع صبغة ألواح الجيلاتين يصبح *Xithidium bromide* حتى يمكن مشاهدة مواقع قطع الحمض *DNA* على شكل شرائط *bands* ويعتبر الجيلاتين عند تمام كل حمض ما يسمى باسم حمض *Lane*

ويوضح الجزء (ب) من شكل عدد ٨٢ حمض الآب والام حامض الجين المرض (ك) بصورة خفيفة (AS) وحمض (ك) متفح. وبعد هذا يجمع فيه جيل مرض مع الحمض عليه ثم جاء بحمض الثاني وهو أنجين موضوع البحث ومثال القلق حيث يوجد هذا الحمض الاختلافات كما أنه بعد أن جاءت مفاجأة لأن لا يوجد فالجين هذا ما يربط من الآب والأم جهين سليمين (AS)، ومن أن يربط جهين سليم وآخر ممرض (AS) أو يربط جهين مريض (KS) مثلاً حدث في حالة التوحد الأول - وهذا يظهر عليه الحالة المرضية

في هذا حدث خلافاً من هذا الجين ومن الآب والأم والوجد الأول وأجرى على حمضه نووي *DNA* خطوات سابقة الذكر وهي

بعض البقرة تتسلسل

- إضمار الجرح المضاعف إلى إنزيم القصر *Moff*

- إجراء عملية الفصل الكهربائي

وتوضع مواقع الشرائط *bands* في ألواح الجيلاتين يظهر في الجزء (د) من رسم ما يلي

١ - أن كلا من الآب والأم ٣ شرائط الأقرب منها هو للجين هو أدى حدثت به طفرة وبالتالي لم يشارك بإنزيم القصر وحجمه *500bp* - شريطان البعيدان فهما يحصلان الجين الذي لم يحدث به طفرة وبالتالي تأثر بإنزيم القصر وانقطع إلى جزئين حجمهما *200bp* و *300bp* ومن ذلك يصبح أن كلا من الآب والأم حمضين (AS) وبالتالي لا تظهر عليهما نسخة مرضية

٢ - لو بود أن - شريط واحد وهو قريب في ألواح الجيلاتين وحجمه *500bp* وهو بالتالي للمادة الوراثية التي لم تنقطع بإنزيم القصر بسبب حدوث طفرة مزدوجة، فيلو بود أن يبقى في مكانه من حيث تحركت مادة وراثية بجين (ك) في ألواح الجيلاتين إلى مواقع ناسية يكونا مما شريط واحد

٣ - أما الجين - موضوع البحث والحصول بعد قرار بشأنه - فله شريطان بعيدان حجمهما *200bp* و *300bp* وهذا يعني أن مادة وراثية بجين قد تقطعت بإنزيم القصر لأنه لم يحدث في أي من الجينين طفرة. في أن المادة وراثية نكل جين قد تقطعت إلى جزئين حجمهما *200bp* و *300bp* لأن فالجين محفوظ حيث إنه أخذ جهيناً سليمين من الآب وجين سليم من الأم، وبذلك فهو سليم بصورة طبيعية (AS) وبالتالي يكون القرار هو لا يبق على هذا يحمل حتى يتم تولاده

وسبق في الفصل السابع من كتاب مثلاً آخر يخص مرض شيفر الحوصلي *Cystic Fibrosis* واثميه حقيقته في الأجسام بالطرق المعملية للبيولوجيا الجزيئية

طريقة الكشف عن نتائج الجزيئات هي المادة الوراثية *DNA*

تكشف هذه الطريقة عن تطورات الجراثيم في نموها سيرة جينية مكونة للشعرات الوراثية كما أنه يستخدم للكشف عن الجينود

وقد سبق أن أوضحنا أن حمض *DNA* هو مادة وراثية وأن هذا الحمض يتكون من جزئين من سلسلتين من جزيئات الميونوكيويوت *Nucleotides* في كل من السلسلتين من كل جين عبارة عن عدد معين من تشابعات هذه الميونوكيويوتات

وتتضمن طريقة سانجر على جدار مصنف "ممنوع" بواسطة يوفور *DNA polymerase* وبندي مشع *labeled Primer* وحرر ندى وكسي نيوكليوتيدات *Dideoxynucleotide triphosphate* لا يجمع ويشبه ان يكون "ق من بددي" و ندى وكسي نيوكليوتيد ب شسعة حبي يوفق وتبعه الجزيئات كذا "ق قيد بعد" وحين "قوية" في هذه العملية هو ان يضاف قدر صغير من احد مركبات ندى وكسي نيوكليوتيد *dideoxynucleotides* لا يجمع وهو

dideoxythymidine triphosphate (ddTTP)
dideoxycytidine triphosphate (ddCTP)
dideoxyadenosine triphosphate (ddATP)
dideoxyguanosine triphosphate (ddGTP)

ومبرود هذه "مركبات" في عدم وجود مجموعة *(OH)* في رتبة الكربون رقم "٢" في جزيء السكر، الخاص بواحد من رتبتي "٢" من هذه الجزيئات في سريط *DNA* قديم بعدد "بعض" يحد من *dideoxynucleotide* لا يجمع ويترك ثقوب قديمة فهو بشرطه *DNA* عند هذا الحد

وكيفي عن القبول ان هذه المركبات الاربعة موفقة سببها عند سيق بعد دخال "ي" منها في سريط جديد يداني بعضهم *DNA* بعد فصل مجموعتي فوسفات من كل منها كما في المثال "العامية" وفيه ياتي موضح بالخطوات الاساسية للكشف عن تتابع الجزيئات لكومة لعمالة الوراثية بطريقة سانجر *DNA-Sequencing* شكل "٨٥" ملون

- باستخدام احد بروتينات *Restiction enzyme* بعد تقطيع جزيء *DNA* في قطع *fragments* تتميز بأن لكل منها طرف يحمل نفس التتابعات الذي اوكسي نيوكليوتيدات. ولكن هذه القطع غير متساوية بطول
- تلمس هذه قطع من بعضها حسب طول كل منها عن طريق "مضخ كهربائي" باستخدام بواج الجيلاتين
- تستخدم قطع حمض *DNA* من شرائط الجيلاتين *DNA-elution*
- تجري مضاعفة *amplification* لكل مجموعة من قطع *DNA* على حدة باستخدام تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل *(PCR)* وذلك في وجود بادئ *primer* والذي اوكسي نيوكليوتيدات الاربعة وكلها قديمة من احد ندى وكسي نيوكليوتيدات (تسمى *ddATP*) ومن الجدير بالذكر ان البادئ "يحتوي" على مجموعة *(OH)* عند رتبة الكربون رقم "٢" لجزيء "سكر" مما يساعد على ارتباط احد جزيئات النيوكليوتيدات المتزود بها التفاضل.

وبذلك سيبدأ "محقق" سريط جديد امام كل شريط قديم - وسيمرر ترتيب نيوكليوتيدات جديدة في بناء الاشرطة الجديدة - ويترك عملية بناء "أي" شريط مستقبلا "لا" أخذ جزيء "ندى وكسي نيوكليوتيد" في بدء "نشط" الجديد وحدثت هذه الاحتمالات الاظهر يتم عشوائية ويؤدي ذلك الى ان جزيئات الجديدة "سكر" متساوية في "طول" ولكن كل منها يسمى بادئ ندى وكسي نيوكليوتيد *ddATP* ويبدأ عند الموقع نفسه

- نكرر الخطوة الأخيرة مع كمية اخرى من نفس قطع *DNA* ولكن يضاف اليها كمية قليلة من ندى وكسي نيوكليوتيد "آخر" (ويكون *ddTTP*) وعندئذ فإن الاشرطة الجديدة ستتفاوت اطوالها ايضاً ويمتلي كل منها ندى وكسي نيوكليوتيد *ddTTP*
- نكرر مرة ثالثة ثم رابعة باستخدام ندى وكسي نيوكليوتيد *ddCTP* ثم ندى وكسي نيوكليوتيد *ddGTP*
- تؤخذ قطع *DNA* الناتجة عن العمليات السابقة لأربع ويجري "فصل كهربائي" باستخدام ألواح الجيلاتين وقد يتم بعمل "أربع" حفر *Wells* متجاورة في ألواح الجيلاتين. يوضع في كل حفرة قطع *DNA* (شكل ملون "٨٦" التي تنتهي شريطها باحد ندى وكسي نيوكليوتيد. ويعمل الجيلاتين "عند" الماء كل حفرة ما يسمى حجرة *Lead* يودي فصل الكهربيائي من امعاء قطع بعضها لنمو في شرائط في كل حجرة في الجيلاتين حسب طولها وتعتبر شرائط كل حجرة عن توجد أحد النيوكليوتيد "ب" ويمكن عن طريق تتابع النيوكليوتيدات في الشرائط لأربع الجيلاتين معرفة "أقرأ" ترتيب النيوكليوتيدات المتكونة للقطعة من جزيء *DNA* استخدمه

طريقة ماكسيم وجيلبرت *Maxam and Gilbert Method*

تعتبر الطريقة إلى ن ماكسيم وجيلبرت *A. Maxam and W. Gilbert* من جامعة هارفرد في ١٩٨٠ قد ابتكر طريقة حرق مكثف حر تتبع النيوكليوتيدات في الحمض النووي DNA وشرا بحثهما في العدد ٧٤ لعام ١٩٧٧ من مجلة *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* وتحدد طريقة ماكسيم وجيلبرت في الخطوات الآتية (شكل ٨٥ ب ملون)

- ١ - كثار الجزء من الحمض النووي DNA المراد معرفة تتابعاته
- ٢ - وسم *labeling* أحد طرفي قطع الحمض النووي بمصدر مشع ولكن ^{32}P
- ٣ - تقسم أجزاء الحمض النووي إلى أربع مجموعات
- ٤ - استخدام مواد كيميائية معينة تجمع أجزاء الحمض النووي أو تحلل كيميائي *Chemical degradation* وفق ما يحدده

تدعى

- ٥ - خضاع المجموعة الأولى من قطع الحمض النووي *DNA fragments* من مصدر كيميائي يوزن ٥-١٠ كسر هذه قطع عشوائي قبل القعدة النيروجينية *G* سيتمتع من ذلك قطع DNA متفاوت الأوزان وذلك على حسب موقع القاعدة التي تكسرت قبلها قطعة الحمض النووي

- ٦ - خضاع المجموعة الثانية من قطع الحمض النووي يتحلل كيميائي يوزن ١٠ كسر هذه قطع عشوائي قبل ي من القاعدتين AC سيتمتع من ذلك قطع DNA متفاوت الأوزان وذلك على حسب موقع القاعدة C أو القاعدة A التي اكسرت قبل ي منها قطعة الحمض النووي

- ٧ - خضاع المجموعة الثالثة من قطع الحمض النووي يتحلل كيميائي ١٠ كسر هذه قطع عشوائي قبل القعدة النيروجينية C سيتمتع من ذلك قطع DNA متفاوت الأوزان وذلك على حسب موقع القاعدة C التي اكسرت قبل ي منها قطعة الحمض النووي
- ٨ - خضاع المجموعة الرابعة من قطع الحمض النووي يتحلل كيميائي يوزن ١٠ كسر هذه قطع عشوائي قبل ي من القاعدتين CA سيتمتع من ذلك قطع DNA متفاوت الأوزان وذلك على حسب موقع القاعدة C أو القاعدة A التي اكسرت قبل ي منها قطعة الحمض النووي

ويلاحظ أن في جميع الحالات يتم كسر كل قطعة DNA في موقع واحد فقط. و كسر جزء ناتج يحدد من الطرف المشع على القاعدة النيروجينية التي تسبق مباشرة القعدة التي دمرت في عملية التحلل الكيميائي

- ٩ - يجري تفريغ كهرلي على لوح جيلاتيني *gel electrophoresis* لتجميعها الأربع من قطع الحمض النووي DNA بعد تمام إجراء التحليل الكيميائي

سوف تنصل قطع كل مجموعة من بعضها حسب أطوالها لتكون شرائح *bands* يمكن مشاهدتها بتقنية تقوية الإشعاع ذاتي *autoradiography* حيث إن قطع الحمض النووي ستمتد كما سبق القرب ومن خروجه بالطبع أن كل الشرائح *bands* التي مشاهدتها في عبارة G ستكون موجودة في العبارة $A-G$ كما أن كل بندات العبارة C ستكون موجودة في العبارة $C+T$ ويمكن بذلك قراءة تتابع النيوكليوتيدات برصد مواقع البندات في الشرائح الأربع على لوح جيلاتيني

منحولة القاعدة النيروجينية المرتبطة بالمصدر المشع يتمدد إزاحة طبعها بهذه التقنيه أن تحلل قطعة الحمض النووي قبل هذه القاعدة سيؤدي إلى عدم وجود مدة وزنها مرتبطة بالمصدر المشع وبالتالي عدم وجود شريط على لوح جيلاتيني

استخدام محسسات الحمض النووي (*DNA Probes*) للكشف عن تسلسل معين من الجزيئات

في قطع من شريط جلد من حمض DNA يتكون كل منها من تتابع معين من النيوكليوتيدات تحلل بظهور المشع ^{32}P *Isotope* وتظهر هذه البندات بالارتباط (أو التهجيب *hybridization*) مع شريط DNA ذي تقابيل النيوكليوتيدات متممة *Complementary Sequence* يستهدف بحقق من وجوده ويوضح شكله (٨٦) عند تحليل شريط المعجم محمول الظهور

يسمى ويوضح الشكل كيف فصل من شريط حمض *DNA* التي يتطلب مبحث تحت بحثها وهي نقل الشكك مجد معجم قد تخرج مع قطعة معينة تولى بقية الفصح وهي قطعة التي تحتوي على جميع ميوكتوسيدات متحدة تلك التي يحددها المعجم ويتم التعرف على القطعة المطلوبة والمعجم مرتبط بها ثم طريق تقنية خاصة يتم بعد اكتشاف من مواد مسبعة يعرف باسم (تسريع ذاتي *Autoradiography* وعكس عن بعد) انه كيف كان المعجم يحتوي على عدد كبير من شرائح 5-10 بعد فترة أكبر على لارتباط (نقط) بالشريط المطلوب

وتعرف ثلاثة طرق من مجسات *DNA*

(1) حمض *DNA* المتمم (*Complementary DNA (cDNA)*

وهي أجزاء من حمض *cDNA* تم الحصول عليها باستخدام إنزيم النسخ عكسي *Reverse Transcriptase* أثناء شريط *m-RNA* ، وعكس ذلك المعجم يتكون من تقابلات حمض *DNA* موجودة في سائل معروف باسم *cDNA* فقط، ويتراوح طوله المعجم من بضعة مئات إلى عدة آلاف من النيوكليوتيدات

(ب) مجسات جينومية *Genomic Probes*

وهي قطع من حمض *DNA* تحتوي اكسومات *cDNA* أو *mRNAs* وقد لا تحتوي جينات محددة ويتراوح طوله المعجم من بضعة مئات إلى عدة آلاف من النيوكليوتيدات

(ج) مجسات قليلة النيوكليوتيد *Oligonucleotide Probes*

وهي تتكون من عدد يتراوح بين 20 - 30 نيوكليوتيد

ويوضح الشكل خوارزمية استخدام المعجم مع حمض *DNA* مصابة بعقد جبر موزن لأنيما *Sickle Cell* *Anemia* والمعجم آخر مسقة بمسح من حمض نووي غير متطابق طبيعي وقد تسجلت مع نفس المنطقة من حمض نووي في مادة بورتية ثلاثة أشخاص وبمجموع ذلك المعجم الذي يحمل هذه التسجيل مع جبر مصاب بالهجرة المعجم الذي لا يحمل الطفرة فإنه سيتجه مع الجين السوي

ويوضح برسم لوح جيلاتين مصدحه بعض الكهرس للتميمات - من أفراد ثلاثة - التي هجست مع المعجم الطبيعي ولوح جيلاتين آخر مصدحه بعض الكهرس للتميمات - من نفس الأفراد ثلاثة - هجست مع المعجم الذي يحمل هذه الأنيميا مسجلة ونوضح دراسة لوحى الجيلاتين أن

* أفراد رقم (1) يحمل جينين طبيعيين حيث أنه لم يظهر به شريط في لوح الجيلاتين الظاهر بالمثل لكهرس للتميمات التي تم تهجينها مع المعجم يحمل الطفرة، بينما ظهر به شريط في لوح الجيلاتين الظاهر بالمثل لكهرس للتميمات التي هجست مع معجم سوي (لجين طبيعي)

* الأفراد رقم (2) يحمل جينين لمرض الأنيميا نتيجة حيث أنه يظهر به شريط في لوح الجيلاتين الظاهر بالمثل لكهرس للتميمات التي هجست مع معجم سوي، بينما ظهر له شريط في لوح الجيلاتين الظاهر بالمثل لكهرس للتميمات التي هجست مع معجم سوي (لجين الطبيعي)

* أفراد رقم (3) يحمل جيناً طبيعياً وجيناً لانيما معجمه حيث ظهر به شريط في كل من لوحى الجيلاتين

طريقة سرور لالتقاط حمض *DNA* (*Southern Blotting*)

يهدف هذه الطريقة إلى التعرف على جين محدد من حمض *DNA* يحتمل متغيرات معينة في تحفيز دائم وقد تفكر هذه الطريقة بإحداث إدراج من *Edward Southern* من قسم علم الحيوان في جامعة *Cambridge* في إنجلترا في مجله *J Mol Biol* عام 1975 وفيما يلي خطوات عمل هذه الطريقة (شكل مواد 9.1)

* يجري هضم مادة في ثقب بواسطة إنزيم *Restriction enzyme* وذلك يتم فكسرها، و قطع صغيرة منها انقصة المطلوب

بمعددها

* یہ ی فہم کھریسی جیپلائینی *gel electrophoresis* لہذا القع فکیر مہ نط علی لوح نجیہ لیر *gel* یحشر کر مہ

به نفعه حسب الظاهر

• نوجد فيه اللوح الجيلاتيني وعليه شرائط حمض *DNA*

* يتم وضع الجيلاتين في محبوب فلوى (يتبركسيد صلب) ويهضد ذلك على قص الشريط المنكوبى لقطع حمض DNA

عبر بعضهم ويعرف ذلك باسم *Deonturaeas* حيث مقيع به نواعيه تنقش على سطحه *Strands*

* عدم التوافق بين نظام حمض DNA و تقوية من نوع خلية بين أو نوع من بيمرات. مبيد في *Cellulose nitrate filter* فيها يعرف

باسم (التقاط سرور) *Southern Shoveler*، وفي هذه الطريقة تقسم أطراف ورقة برشيع خاص في صوبة تحوي على سائل معين،

به يوضع قوعه نوح بجيلاين الذي يقع عليه ثابته جيمس 2.54 ويوضع لوح بينات السلوك فوق نوح الجهلاتين. ثم يوضع

فردی نوع سسایونو. برمه مو زری تدریجی. دهر پمونه ثقلا منه جی و کیو جی و احد فیتیکر بدل شواهد حصص DNA ای

بسم الله الرحمن الرحيم

• بعد طريقة حمض *DNA* على نوع بديلة انسيبيلو بمجس *PCR* من شريط *DNA* - سوسود بانغوسور شع والدي يحسن

لكتابات يمكنه لأحد المريض جري، DNA أمراء البحث عنه. وهذا يتم بهجته *Asymptomatic* في اتحاد معه. ووجد

بمجلس روح بنیونور لاریجانی - محاسبه غیر مرتبطه مستمع الیه بحث مشاهد موقع بگری - هجر وراثت استخدام الضوء فوق

الفنسجي كما يمكن تصويره بقدم أشعة إكس

وقد شهدته جري، مشاهدة موقع عدد الجري، مع شرط DA التي من انقطاع صورة لها وهي على نوع الجبال.

ولعل لدى ملاحظ أن سم بحالة لدى بنكر هذه التعريف *Security* بمعنى (الحمية) ومن التعريف أن تسوية بعض التفتيات

لاحري ارتقيت باسم هذه التقية فهناك تقية سميت (التقاه شدي) *Marbun Nung* وهي خاصه بجمعي *RNA*، كما أن

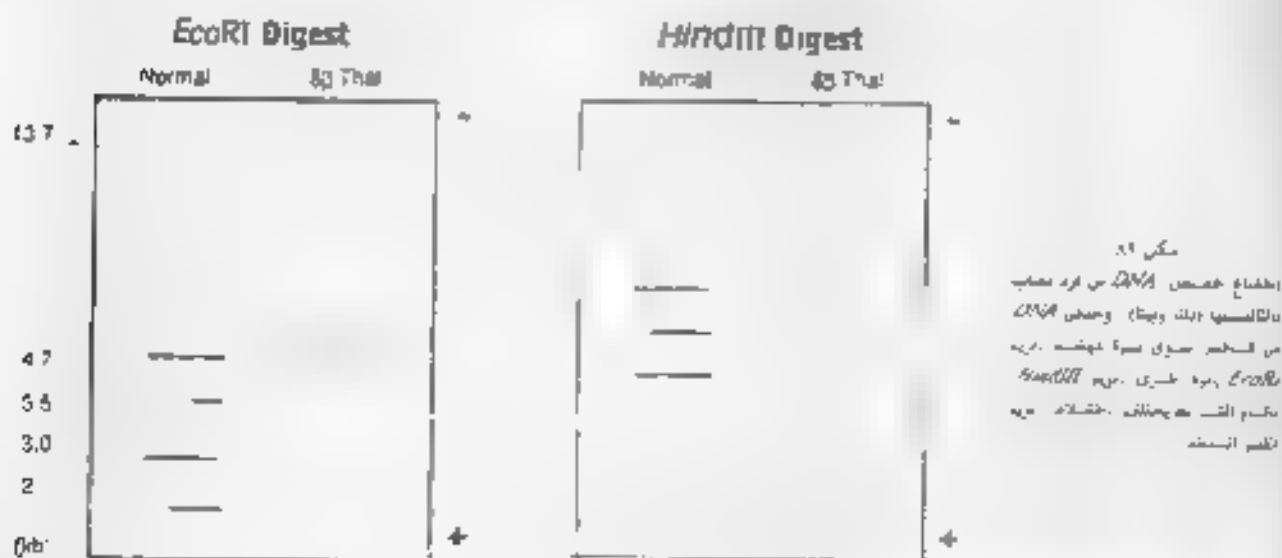
هذا ينبغي تعريف باسم (الانكسار المعوي) *ileocecal bloating* وهي خاصة بجنوديهات ومجدر لإدارة في بعضى هاتين الشقيتين

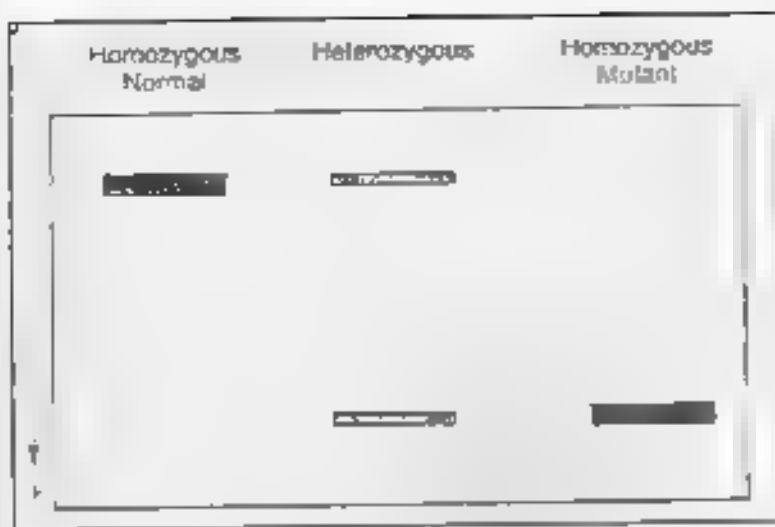
هذا التعبير رموز شى فى *asharun: large* وهو على صورة خرج مصطلات هذه التفسير

وہوے۔ لیکن ۸۹ تحریریں چھپا گئیں جنہیں اس کی جنوبی سرحد ہندوستان سے ملتی تھی اور وہاں پر ایک کتب خانہ تھا، جہاں ہم

خلفهم الجوليين في التجربة الأولى لإنهم القصر *Hand*، وفي محارب حذب *Hand*، وفي كل تجربة مختلف نظام

بشروط $D \neq 0$ هي الحالة السوية عن الحالة انفرسية





(شكل ٩٠)

تصل في الجيلاتين بعض شرائط *nitrocellulose* يمكن التمييز عن طريقها بين الأفراد الذين يحملون الجين السوي بصورة مزدوجة (أعلى)، والأفراد الذين يحملون جين طافر بصورة مزدوجة (منخفضة)، والأفراد الذين يحملون جين طافر بصورة واحدة.

وفي كل مجريه تم استخدام ريم القصور ثم فصل الكهربى على ألواح الجيلاتين ثم إجراء نقاط سيزون على ألواح معزلة سيزون. وهو في خطوة تالية حثوب هذه لفاف شريطى جزء الحثوب الفوى *DNA* من بعضهم البعض. وفي خطوة تالية استخدم مجد (مشع) مكمل بجين الجلوبين. ويوضح تصوير هذه الألواح الشرائط التى تهجنت مع المحس في كل حالة

ومن الجدير بالذكر أن أول حالة يتم تشخيصها مرض وراثى أصاب جيمنا بشرها عن طريق تشخيص الجين الطافر كانت لمرض ألفا ثلاسيميا وكان ذلك فى عام ١٩٧٦ على يد العالم *Stefan* وزملائه ثم أجروها بعد ذلك على جين مصاب بالأنيميا المنجلية فى عام ١٩٧٨.

ويوضح شكل ٩٠ مكانه المتفرقة بين وجود جين طبيعي (سوى، بصورة مزدوجة (أعلى) ووجوده بصورة طفيفة (سوى، طافر)، ووجوده بصورة تامة (أعلى) وذلك فى حالة طفر الجين يرجع إلى صورة معينة

تقنية (تعدد أطوال قطع الألفا) *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)*

تسمى هذه التقنية اختصاراً بكنهه (ألفا) وهي تعتمد على وجود اختلاف بين الأفراد من حيث مواقع التى تعمل عندها مرميات القصور في مادة بروتينية مما يترتب عليه اختلاف أطوال قطع حمض *DNA* الناتجة عن معاملة إنزيمية وبشأ اختلاف مواقع تقطيع على محور عمود (ألفا) في الأفراد ينتج عنه حدوث عيوب في طر سيوكيونيدت في مواقع معينة بعد ذلك يجرى فصل قطع *DNA* باستخدام فصل الكهربى على ألواح الجيلاتين *gel electrophoresis* ثم يتم انتقال شرائط حمض *DNA* من لوح الجيلاتين إلى لوح ممتروسيديتوري *nitrocellulose filter* وهي شبيهة المعروفة باسم انتقال سرب *Southern blotting*، ثم يمدن لوح ممتروسيديتوري بواسطة محس *probe* وسيثبت على ذلك تهجين *hybridization* المحس مع أطوال مختلفة من قطع *DNA* في العيدات مختلفة ويظهر ذلك في صور لوح ممتروسيديتوري على شكل بقع (ألفا) وبالصبح يستدل على اختلاف أطوال قطع *DNA* عن طريق اختلاف مواقع الشرائط

ويوضح شكل صور ٩١ قسمين مستقيمين من حمض *DNA* كرميم من فرد مختلف وهو كرميم (٩) كينوبير (الكينوبير هو إحدى ألقا من راج سيوكيونيدت حيث يقوى بريد القصر *BamHI* يقطع الجزيء رقم (٩) عند ثلاثة مواقع في التتابع *GAATCC* فينتج منها قسمين دون طول (٩) كينوبير وأربعة أقسام (٨) كينوبير أما الجزيء رقم (١٠) فقد حدثت به طفرة في موقع (٩) وسط فيرب بتتابع عمده *GGATCC* مع جيم بريد يقطع *BamHI* لا يحمى عند هذا موقع وبالتالي ينتج عندئذ قسم واحد طول (٩) كينوبير

وعند استخدام المجس على لوح مبروستيويو فإنه هو الجري: أنه في سونيد مع قطعة من جوي: *DNA* طولها 4 كيلو ب. ،
 كنه في الجري، رقم (*II*) سوتبط مع فصه من جري: *DNA* طولها 9 كيلو ب. وباصبع على كل قطعة سيكو. بعد موقع مختلف
 على لوح مبروستيويو ويستخدم هذه تقنية في مجير بين انويين ويجري هذه التقنية عادة باستخدام عدد من إريبات
 مصر بورد فعاليتها

ويوضح شكل 92 منور جين حانه برصيه تقطع *D* وهو جين ساند على الجين الطبيعي (*Wild Type (WT)* وفي هذا
 ساند الجين (*D*) مرتبطا *linked* بحدوث *RFLP* ومن هذا فالشخص الخيم في الحالة برصيه سيمطي شريطا يمثل الجره
 5 كم من ساند بولته *A* وشريطا آخر للفسه *A* من ساند بولته الجين الثاني التي تحمل جين برصيه أم بشخص
 سوى فيه الجينان الطبيعيين يعيب عيبهم تأثير *RFLP* وينتج سيمطيت شريط واحد

ويستعمل خطوات العمل على جره، انقاط ساند *Southern blotting* نتحمل ساند بولته على لوح *filter* ثم جره تهجين
hybridization مع مجس مشع ثم يتم تصوير اللوح *filter* بشعة إكس لتظهر الشرائط على شكل



التفصيل السادس

الأمراض الوراثية

سبق أن ذكرنا أن الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان يقترن بعضها بالآلاف وتعدو الإسماء. هذا إلى أن البعض في حين واحد قد يصاب بعديد من الأعراض مرضه *marfanoid effect* وهو عرقاً واحد كما قد يقترن البعض كما أن هذه الأعراض قد لا يكون بين بعضها علاقة *pleiotropic* فهي عرض مرفان *Marfan Syndrome* لدى شخصه على هذا النمط والذي يرجع إلى جين واحد تظهر على أصابع الأقدام الأكتيه

Long hands with slender, spidery fingers

طول اليدين المزدوجين بأصابع معوجة عنكبوتية

Tall with long face and slender bones

طول الجسم مع طول الوجه وبحوب معظم

Spinal anomalies (kyphosis, scoliosis, hemivertebrae)

تشوهات بعظام العمود الفقري

تشوه عظمي النخج والاتحاد بقلع بصري شكر ذلك الحاضر بالحماة وتكون سقف الحلق

- Winged scapulae, pectus chest- arched palate

ضعف بناء عضلات الجسم

Poorly developed body muscles

قلع في الدهون تحت الجلد

Deficiency of subcutaneous fat

Hypermobility of joints

- مرونة زائدة للمفاصل

- عدد كبير من التشوهات في تركيب العين

- Subluxation of the lens- lippus- cataract- buphthalmos- megalocornea- high myopia or high hypermetropia- miotic pupil- coloboma of the lens- coloboma of the macula- ptosis

Deformed ears

- تشوه الأذنين

Heart diseases

- امراض القلب

- Cleft palate

- شق سقف الحلق

- Macroglossia

- كبير حجم اللسان

- Syndactyly

- نقصان لأصابع

Hypogonadism or hypergonadism

- صغر حجم الأعضاء التناسلية أو تكبيرها

- Spina bifida

- شق في فقرات العمود الفقري

Supernumerary mammae

- عدد الأثديه

ومن ناحية أخرى فإن أعراض بحالة مرضية الناشئة عن جين ما قد تتوزع بين آلاف وقد يعزى ذلك إلى أن نجيب بعض في وسط مجموعة كبيرة من الجينات الأخرى للعرض كما يعبر في ظل ظروف بيئية متذبذبة ففي المثال السابق (عرض مرفان) لا تظهر كل الأعراض من سابقه في الفرد نفسه كما تختلف درجة شوع هذه الأعراض بين الأفراد وفي مثال آخر نجد في الحالة مرضية المعروفة باسم (صغر الأعين *microphthalmia*) أعراض أخرى تصيب الأفراد مثل عملة القرنية واعدسة وغياب لترجيحه كما أن نذكر يكونون عميان ويلاحظ هذا بعضهم يكون مصاباً بقصور عقلي والتبعض الآخر يكون سليم دكاء طبيعي (وترجع هذه الحالة إلى جين متنح مرتبط بكموسوم الجنس X).

وفي بحارة مرقية نمرودة باسم *retinitis pigmentosa* نجد بعض الأفراد يعانون بعمق عظمه العين *caput medusae* ، والبعض الآخر غير مصاب وفي لحاله مرقية نمرودة باسم *degeneratio* نجد ضايع يزداد حد بين غير تكسب وقصيرة الأمد بعض الأفراد يعانون بعمق تصاقق بين بعض الأصابع *syndactyly* ، بعض الحالات تفسر اصابع القدمهم وقد تصافرت جهود العلماء حتى متى تنو طوية تكسب عن يد جند وعراض لو ايد بهرى نسيجيتها والبحث عن

إمكانية تجريبها والتجريب عن ندماء ويوضح الشكل الثور (٩٣) بعد مجموعة من موسوميه في الإنسان موقعه عنيتها جينات بعض أمراض لورثية ومشاكل صحية الناتجة في كل حالة ويمرر هذا بعض استعراض لبعض الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان موزعة في مجموعات

وتجدر الإشارة إلى أن التوزيع الوارد في هذا الفصل من الكتاب بهذه الأمراض إلى مجموعات لا يعني أنها وجود حدود فاصلة بين هذه المجموعات. فالمجموعات هذا مجرد اجتهاد لتسهيل الدراسة على القارئ. فكلما دى مسجدا مرعا وراثيا واحدا يمكن وضعه في أكثر من مجموعة واحدة.

أولا أمراض وراثية تنشأ عن تغير في عدد الكروموسومات

ترجع هذه الحالات في الإنسان عادة إلى تغير أو زيادة كروموسوم واحد في خلايا فرد فيصبح عدد كروموسومات في خلايا جسمه ٤٥ (2٧) ويغير بعض في عدد الكروموسومات باسم *aneuploidy* وقد سبب بعض من سبب ذلك حدوث اضطراب عند حدوث الانقسامات الخوية التي تؤدي إلى تكوين خلايا مسية ويعرف هذا من الانقسامات باسم الانقسام الاضطرابي *Abnormal division* فبدلا من ٢٣ كروموسوم من كل كروموسوم منسبب إلى خلية من الخلايا الناتجة من الانقسام لديها بعض من عدد الكروموسومات ويخرج عن ذلك خلية بزيادة عدد كروموسومات وخطية أخرى ينقص فيها عدد الكروموسومات وهي ذلك أن كروموسوم منسبب لا ينفصل عن بعضه ويعرف ذلك باسم عدم فلت الارتباط *non-disjunction* من حدث وشركت خلية مسية بعض هذا الاضطراب في خلية لا حسب منتج بزيادة رجبوب به خلل كروموسومي، وبالتالي تحمل خلايا الفرد الناتج من الخلل وهذا يسمى امه بالمرور منه من هذه الخلية

(١) تغير في عدد كروموسومات الشق (الجنس)

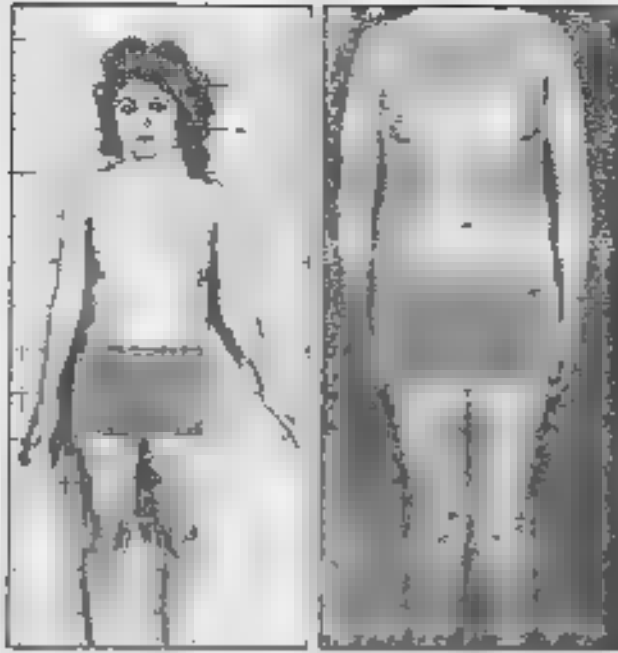
في أغلب الحالات ينشأ عن تغير عدد كروموسوم ١. وغنى ذلك سم هيمي تشدد جسمه بزيادة تغير رجب بعض الأور خلايا من بطون ثم تكسب من جسم بار أو تتغير خلايا الفة البنية من طر خلايا مسية بنوع *Polymerphic nuclear* حيث يوجد جسم ين على شكل مغرب *Drumstick* مثل بالثورة

١ مرض كليفيلتر *Klinefelter's Syndrome*

وهي حالة تصيب الذكور وفيها يجمع عدد الكروموسومات في كل خلية جسمه ٤٦ وذلك بسبب كون كروموسومات الجنس ثلاثة ٤٦. ويد يظهر جسم بار *Bar body* في خلايا هولا. سكر. ويلاحظ في هولا، لا فرد صغر حجم بعض في البالغين وأنسب بنوي لديهم يتكاثر يكون هانج من الحيوانات نموية ولا يميز نموية في الخصية بينه تانه ويلاحظ في هولا الذكور كبر حجم الثديين وهم مع شعر في مصفة صدر وخصر يوسم بتركز منه شعر في منطقة العانة وذلك من شكل مكنت الشكل لاثوي، وفصلا على ذلك يصاب الفرد بمسألة انقصة *Ontoporesis* ومعدل نكاء *IQ* ينخفض فنيلا، كما يمكن الفرد إلى طول القامة (شكل ٩٤)

وهناك حالة أخرى يكون فيها الكروموسومات الجسمية ٤٦ يقال إن أصحابها يتساقون بالصغر ومن غير ندهته لا تقسم الإخبار إلى في بعض هولا، تتكرر يجمع حيوانه نموية على آخر من خنوفين *XY* (٤) عدد أن كروموسوم ٢ الزائد لا يمثل في الخلايا النسيجية المتجددة، ويتكرر لا يجمع شدة هولا حيوانه نموية *XY* : (٢٣)

٢ عرض ميرنر Turner's Syndrome



شكل ٩٥
امرأة مصابة بمتلازمة تورنر
Turner Syndrome

شكل ٩٤
امرأة مصابة بمتلازمة كلاينفلتر
Klinefelter Syndrome

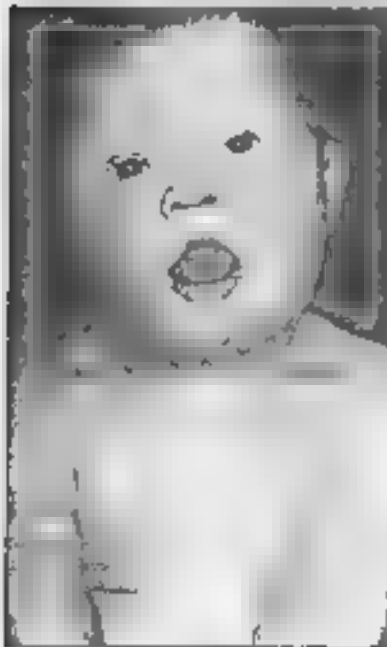
وهي حالة تصيب الإناث حيث يبلغ عدد الكروموسومات في الخلية الجسمية 4٥ فقط وبذلك يسبب نقص كروموسوم (X) لديهم، ويؤثر بهن عادة (XO)، أي يكون لديهن كروموسوم (X) واحد. وبالتالي لا يوجد في خلاياهن جسم بارز وهي هؤلاء الإناث يكون الجهاز التناسلي غير ناضج، كما يلاحظ صغر حجم الرحم وقناتي مولر، كما أن هؤلاء الإناث لا يحضن، ويوجد في موقع كل مبيض كتلة من النسيج اللحمي وقد يصاحب الحالة عدم وعيوب عن الشريان الأورطي. ومن الشكل الخارجى غالبا ما يلاحظ وجود امتدادات جناحية الشكل عند الرأوية بين الرقبة والكتفين، كما تميل المصابات إلى قصر القامة، كما يلاحظ اتساع الفجوة بين الترقين والجسم عند مد الذراعين بمحاذاة الجسم. كما يبدو مشط الإصبع الرابع باليد 4th metacarpal قصيرا، وتظهر أظفار أصابع اليد صغيرة الحجم، وتظهر على الجلد بقع صغيرة بيضاء اللون كما يلاحظ صغر حجم الثديين وتباعد حلمتيهما عن بعضهما بشكل ملحوظ (شكل ٩٥).

وهناك حالة أخرى تصيب الإناث تكون فيها كروموسومات الجنس (XXY)، ود يبدو شبيه عرض ميرنر طبعية ويمنح صلب بويضات تحمل كل واحدة صب كروموسوم (X) واحدا. وبالتالي فهن لا يورثن الحدس بحير مدح

(ب) تغير في عدد الكروموسومات الجسمية:

في أغلب هذه الحالات يزيد عدد كروموسومات بعض كروموسوم واحد أو يزيد يوجد في الخلية ٢ كروموسومات متشابهة وهو ما يعرف باسم Trisomy، وقد يسي منه بهذه الحالات غير السوية

١- عرض داون أو المنجولية (Down Syndrome/Mongolism)



شكل ٩٦
طفل مصاب بمتلازمة داون
Down Syndrome

وصف هذه الحالة بأنه صبي لاوب مرة طبيب إنجليزي هو John Langdon Down في عام ١٨٦٦ ومن عرض هذه الحالة سميت بحظرك وعنه صبيح جسمي وبخفاص نجم المنوي للعين بشكر يشبه الحرة في سلالة منقوبة بشكر ٩٠ ب (صافي و وجود بعض التشوهات في الرأس واللسان والقلب وبصم عوسون؛ الأصبع الكبير في القدم واتساع مسافة بينه وبين الأصابع الأخرى؛ وشوهد عظم جبهه؛ وبصر عدد انصوم وكان العالم Cammiller تون من أشار في عام ١٩٣٩ إلى احتمال انحدود الدقيقة مرحلة التمدد واسم القدم لدى المرضى بعرض (داون)

ويرجع هذه المرض الوراثي إلى عدم فك الارتباط trisomy-٢١ كروموسوم ٢١ حيث يوجد في الخلايا النجمية للمصاب بعرض داون عدد ٣ كروموسومات من كروموسوم ٢١ (٢١). ويرتد المصاب بهذه الحالة تنكج طرازين من البويضات أحدهما

بويضات تحتوي على كروموسوم ٢١ في ١ خلية من مخابر بالمرحز نفسه بطور جزئي بويضات به كروموسوم واحد رقم ٢ بويصاد سوية وقد خصصت نقح وجود بعض فردا صغير

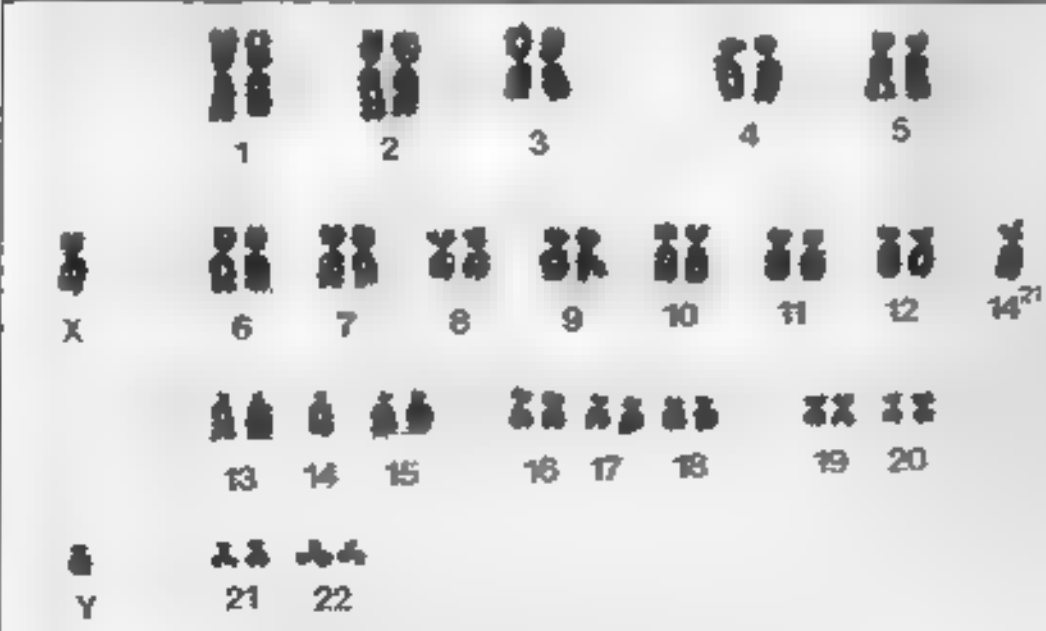
ويشاهد في بعض حالاته. هذه الميزة يوجد رقم ٢١ يرتد مع احد الكروموسوم رقم ١٤ فيما يعرف باسم (انتقال *translocation* بين زوجين). شكل ٩٧

وقد لوحظ ان نسبة إنتاج اطفال بهذه الحالة عرضية أكثر كذا فقد عثر على عدد قليل من نسبة وجودها بين لاطفال لامهات هي من ثلاثين في ١. ٢. بهذه تكون هذه عملية ١. ٢٥ بعد سن الخامسة في ثلاثين، وتقدر إلى ١. ٥ بعد سن الخامسة والأربعين

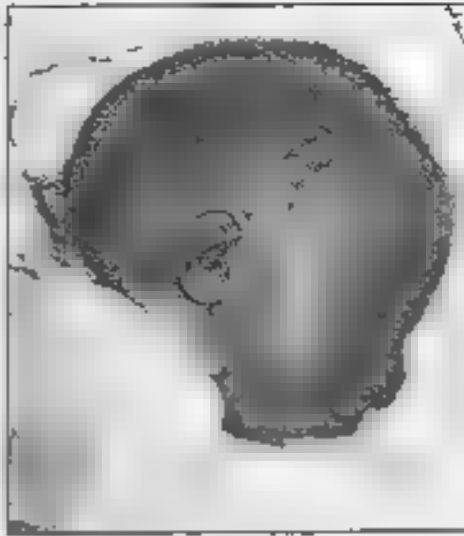
ويفسر بعض العلماء ذلك بان لا تستخدم في العمر تكور أكثر عرضة للموتل البيئي القارة بحكم طول مدة تعرضها لهذه العوامل كما يفسرها بعض الآخر بان فيولوجية جسم الأم تكون بالمرور قبل كذا مع تقدم عمرها بصورة مبدئية. ويضطرب هي الاثبات التي تحكم عمل خلايا جسم بدفها البويضات التي تنزلها مما يسبب ليس في الارتباط الكروموسومي كروموسوم رقم ٢١

ومن معروف ان بويضته في فترة جين تكون في مرحلة التسموية بالانقسام لا اختلائي نشائي وبها لا تكمل خطوات تطور الانقسام والطور التمهائي إلا بعد دخول الحيوان اموي فيها كذا انه من المعروف ان بويضته تكون صالحة لان تخصب مدة ٢٤ ساعة على الأكثر بعد نزلها من بيض. وان جود الحيوانات منوية داخل قنوات الامن تستمر مدة يومين و ثلاثة على الأكثر

وهي تفسر شيوع هذه مشيوية في سادات منتديات في نفس فام المالم *James German* وآخرون ١٩٦٨، بأنه كذا كان حساب البويضة مكرر غمب بحرق من جين استكملت خطوات الانقسام الآخر وبصورة طبيعية وتحتل ضمن توزيع سليم لكروموسومات. اما في داخل لاختصاص إلى البسات الاحيرة من ٢٤ ساعة فإن ذلك يعطي فرصة لحدوث طور تفصالي كذا يشمل عدم انفصال لكروموسوم رقم ٢١ مما يسبب هذه مشيوية. وتضمن حدوث حساب دور دخول البويضة إلى قناة بيض فانه يجب توفر حيوانات سوية في هذه اللحظة وقد قام الدم جيمس جيرمان بإدخال بين ذلك وعمر بوجه التفسير شيوع مشيوية في الزوجات منتديات المن وعده شيوعه في الزوجات صغير السن وبمعنى آخر فإن تباعد اللقعات الزوجية



(شكل ٩٧) كروموسومي *Karyotype* زوج من مخابر نوراني *monogamism* لاحظ ان كروموسوم المرتد ٢ بريم كروموسوم ٢٥. ٤. بهذه يكون عدد الكروموسومات ٤٠ يتغير طابعها



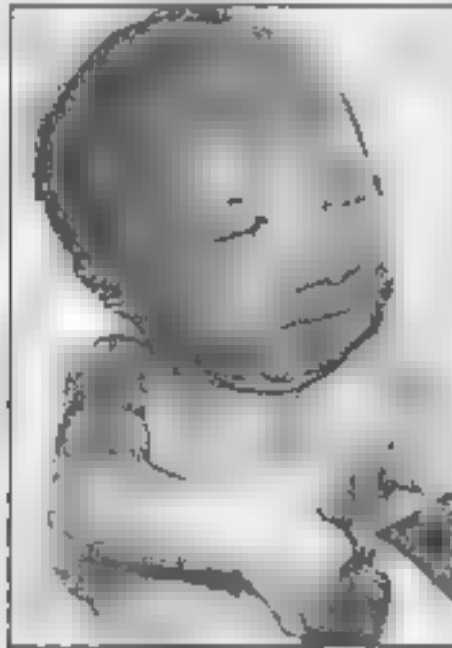
شكل ٩٨

طفل مصاب بعرض إدوارد

اليدى ومعدت عادة مع تقدم عمر الرضيع يعطى قوف كى لإخصاب اليويمة
فى سلفاتها، الأخيرة مع يزيد عرض جنوب عرض ٠.٠١) حيث تنى عكس
بروجة صغير السن

٢ عرض إدوارد *Edward Syndrome*:

يدى المصابين بهذا العرض كروموسوم ١٨ قد (١٨) بمعنى وجود
٣ كروموسومات من هذا الكروموسوم ليصبح عدد الكروموسومات بالخلية
الجسمية ٤٧ بدلا من ٤٦ ومعظم المصابين بهذا العرض من الذكور ومن
الأعراض الخارجية لأصحاب هذه الحالة تراكب أصابع اليد فوق بعضها
عدد فيضها، واستطالة الراس (شكل ٩٨) وبعض الخصائص غير العادية
فى الفم والأنف وصيوس الأس وبصمة الإصبع، بالإضافة إلى متاعب فى
القلب والكلى وغالب يموت الطفل المصاب بهذه الحالة بعد شهر قليلة
من ولادته



شكل ٩٩

طفل مصاب بعرض باو *Patau Syndrome*

٢ عرض باو *Patau Syndrome*:

يدى المصابين بهذه الحالة ١٥ كروموسوم ١٣ (١٣) بمعنى وجود
٣ كروموسومات من هذا الكروموسوم ليصبح عدد الكروموسومات
بانحفية جسمية ٤٧ بدلا من ٤٦ ويصاحب هذه الحالة تشوهات فى
منح وجود تشوه الأريمية *cardiac* وزيادة عدد الأصابع فى اليد
وصغر لأغص (شكل ٩٩) بالإضافة إلى سلف التحق مشقوق وعذب و يموت الطفل مصاب بعد شهر قليلة من ولادته



(شكل ١٠١) طفل مصاب بالمرض الوراثي Cri du Chat

ثانياً: أمراض وراثية تنشأ عن فقد جزء من

كروموسوم Deletion

عر من مواء القطط Cri du Chat Syndrome

فى هذه الحالة يصر الطفل صوتاً أشبه بمواء القطط وتنتج هذه الحالة من بتر deletion للأجزاء الطرفية من الكروموسوم رقم (٥) وهي الخاصة بالمنطقتين $5p15.2$ و $5p15.3$ (شبكة مكون ١٠٠)، وتبدو رأس الطفل صغيرة الحجم (شكل ١٠١). ويعانى الطفل من تخلف عقلى

ثالثاً: أمراض وراثية تنشأ عن انتقال جزء من كروموسوم وإرتباطه بكروموسوم آخر

Translocation

١- مرض لغوما بركت Burkitt's Lymphoma

وصف هذا المرض لأول مرة العالم منهن بركت Dancet في الخمسينيات. وهو سرطان يصيب الخلايا سفلية ويؤدى إلى تورم جانب كل من الوجه والرقبة (شكل مكون ١٠٢) ويرجع سببه إلى انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٨) الحامل للجين السرطانى الأول $8p11-22$ المرتبط بالكروموسوم رقم ١٤ فى موقع ملاصق للجين المسئوب عن الأجزاء الثابتة من السلاسل الثقيلة للأجسام

لمضادة لناعية معروفة باسم *Cyromenon* وذلك بعد كسر قطعة من هذا النوع وارتباطها بالكروموسوم رقم (٨) ي انتقال متبادل *Reciprocal translocation* (شكل مكون ١٠٣، شكل مكون ١٠٤)

وتتميز الأمر أن الجين *c-myc* ينظم عمليات الانقسام الخلوى لتحدث بالعدد السوى وفى لتوقيت السليم ولكنه عندما ينتقل فى بعية سرعية إلى موقع جديد على الكروموسوم رقم (١٤) فإنه يثير بالجبر، بجينى المعروف باسم *enhancer* مما يعجل من معدل تمير *c-myc* بمرره تجعل عمليات الانقسام الخلوى تقم بعمود عاب جد ، وهذا هو ما يحدث بخلايا اللعنية من الغرنا (٥) ويؤدى إلى التحول السرطانى

وقد ينتقل هذا الجزء من كروموسوم (٨) الحامل لجين السرطانى الأول *c-myc* ليرتبط بالكروموسوم رقم ٢ أو رقم ٢٢ أى فى مواقع بجين مستوب من تكوين جرم - خرى من الأجسام بخانه ويسبب انتقال لجين سرعان لاولى *c-myc* إلى هذه موقع يحوله إلى جين سرعان *oncogene* يسبب الورم السرطانى أيضا

٢- سرطان الدم اللعنى *Myelogenous Leukemia*

(حاله كروموسوم فيلا ديليفيا *Philadelphia Chromosome*)

تنشج هذه الحالة عند انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٩) يحمل الجين السرطانى الأول *bcr* ويرتبطه بالكروموسوم رقم ٢٢ عند موقع الجين *bcr* مع انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٢٢) وارتباطه بالكروموسوم رقم (٩) انتقال متبادل *Reciprocal translocation* ويسمى على كروموسوم رقم (٢٢) فى شكله الجديد اسم (كروموسوم فيلاتينيو) يتميز بارتباطه بالجين *bcr* ويرتبطه بالكروموسوم رقم (٩) ويسبب ذلك التحول السرطانى (شكل مكون ١٠٥)

رابعاً: التغير في القواعد النيروجينية للحمض (راجع شكل ٤٦: فصل ٢)

يوضح هذا الشكل الطرق المختلفة للتميزات المحتملة في القواعد النيروجينية لحمض $DN\Delta$. حيث يوضح قسم الشكل مبع قواعد النيروجينية في حمض $DN\Delta$ في حالة معينة. كما يمكن إيجاد نسبة هذه قواعد في حمض $DN\Delta$ في ضوء يوضح أسطر ثلاث مرجحة لتسرد التلا في قواعد $DN\Delta$ في حالة حمض أمينية ويوضح الشكل ثلاثة طرق من التقويات.

(أ) طفرة تغير الهيكل العام *Frameshift Mutation*

وهي نشأ من إضافة قاعدة (ولتكرر في هذا) مع يربط عليه تغير في متواليته بسبب وطرحه.

(ب) طفرة الاستبدال *Substitution Mutation*

وهي نشأ عن استبدال قاعدة بأخرى (وهي وقع في بدلا من في هذا) بسبب من ذلك تسبب في جفة تغيير في بنية سوية حمض لا يفسد لأمينية بسبب بدي $ACGC$ بدلا من $AGTC$ في هذا.

(ج) طفرة المحافظة على الأصل *Same Sense Mutation*

في هذا مثال وصفت أعداد بدلا من القاعدة (4) في حمض $DN\Delta$ ولكن من نسبة $ACGC$ بدلا من حمض أمينية نفسه (*Alanine*) مثل لشفرة GAC فلا الترجمة لم تتغير.

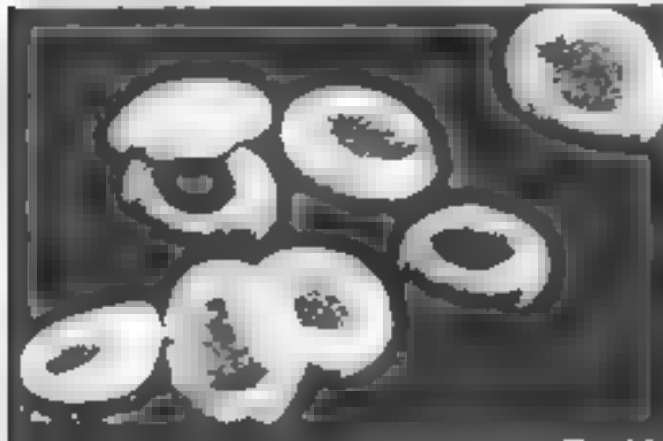
ومن أشهر الأمثلة لطفرة الاستبدال تذكر

١. مرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anemia*

يشيع هذا المرض لدى السود في الولايات المتحدة الأمريكية حيث يكون البروتين الداخل في تكوين هيموجلوبين خلايا الدم الحمراء غير سوى التركيب. وتتخذ خلايا الدم الحمر شكلا منجبا بدلا من شكلها الطبيعي (قرص الشكل مقعرة الوجهين) (شكل ٦٠).

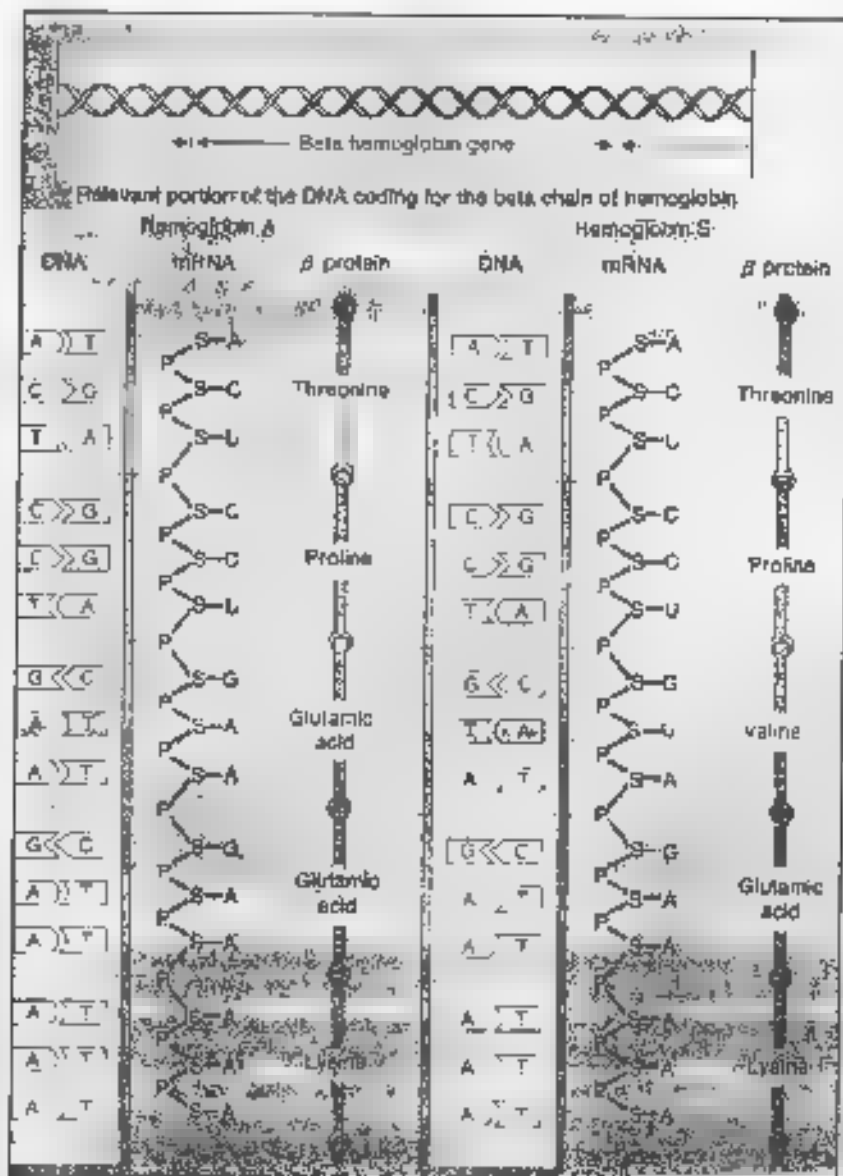
والمرض يؤدي بحياة المصاب وهو في حوالي سن العاشرة - كبر الجسم موجود بصورة مرضية HbA_{1c} ولكن الخطأ $Anteraygous$ في هذا الجين، أي لديهم ما يعرف باسم *Sickle cell trait*، يعانون مناعية صحية جيدة، حيث نجد أن حوالي ١٣٪ من خلايا الدم الحمر لديهم تحمل هيموجلوبين غير سوى التركيب. ويقع الجين على الكروموسوم رقم (١١). ويوضح (شكل ٦٠) صور، ر جزيء هيموجلوبين يتكون من سلسل من عديد الببتيد تتكون من كبرينيد مجموعي في ٤ حمض أمينية ومعدن من كبرينيد. يحملون في ١٩٦ حمض أمينية ويتغير بكن منها مجموعة *heme* تحتوي على الحديد.

والجين بالدكر بن كل خلية دم حمراء تحتوي على حوالي ٢٨٠ مليون جزيء هيموجلوبين، وكل جزيء هيموجلوبين يحتوي على ٥٧٤ حمض أمينية.



شكل

١. خلية دم حمراء طبيعية في الدم.
٢. خلية دم حمراء منجبة في حالة الأنيميا
Sickle cell anemia.



شكل ٩

الطفرة البسيطة والاحيد سجليه. يصدر الأمر من الرسم يوضح حالة السويه لخبر وانصح والدرجة لإنتاج السلسلة بين الأحماض الأمينية الداخلة في تركيب الهيموجلوبين. صدر الأمر من الرسم يوضح حدوث طفر نقطية في الجين أدت إلى وضع حمض الأميني فالان بدلا من حمض الجلوتاميك.

كما أن كثير ما يعمو خلايا الدم بحمراء منكسرة وزيادة بروجية الدم سريريا الدم يسكن طبيعي في عضو جسم مما يؤدي إلى الإضرار بنسج والعصلات و برتئين فتحدث مضاعفات منها نضال و بروتاترم والالتهاب الرئوي ويعرض هذا مناد عو كيف أن الحين في جيو واحد يعكس بالسبب على مظهر وحيد شخص في عدة اتجاهات ويوصف جين في هذه الحالة بأنه متعدد بياثير *Pleiotropic* وينتج عنه في مثل هذه الحالة يصبح بعدد زوج بنين حاميين *Carrier* بهذا الجين حيد. إن ثمة عدد بكون ظاهر في الأوير ونكر ٢٥ من سسها سيحمر الصفه بصورة بقية *Pure* وتظهر عليه النصفه مرضيه ٥٠ من سنوبه سيحمر جيو مرض بصورة حليظه تسمح بنقل الجين إلى لأجنياب نلاحقه ونلاحظ أن شخص انحامس لهذا الجين المتخفي تظهر عليه أعراض المرض إذا تعرض لظروف نقص غار الأوكسجين.

وتنشأ الخلية المرضية عن طفرة نقطية *Point mutation* تصيب الجين المسؤول عن سلسلة عديد ثيبليد يتأ في جزيء هيموجوبيين فستسمل في عدد البندرجينية في جين مسئول عن هذه السلسلة ضد الشفرة رقم (٦) *CTT* يظهر إلى *CAT*، وإذا تصبح بشفرة السادسة زغير نسوية على حمض *m-RNA* هي *GUA* بدلا من *GAA*، وقد تترجم في الشخص مصاب إلى حمض الفالين بدلا من حمض الجلوتاميك، وقد يختلف تركيب سلسلة عديد الثيبليد (بيتا) الدخه في تركيب هيموجوبيين (شكل ١٠٨)، ويترتب على ذلك أن تتخذ خلايا الدم الحمراء اشكالا عريبه يغيب عيب الشكن انسجلى *Sickle* كما سبق القول، وهي تكون هشه حيث تنكسر بسهولة فينتج من ذلك انيميا كما ان قدرته على الارتباط بالأوكسجين النوارد في الرئتين تكون محدودة مما يزيد المصاب على القلب دفع مزيد من الدم إلى أعضاء الجسم فيترتب على ذلك مرض القلب، كما يشعر مصاب بالإجهاد سريع عند بذل أي مجهود كما يزداد التعب على الطحال من حيث قيامه بالتخلص من أعداد كبيرة من خلايا الدم الحمراء المنكسرة مما يؤدي إلى نفاه، وتجره نبالا عن تحييز الجسم من ميكروبات التي تعزوه فيصبح المريض قريبه للميكروبات

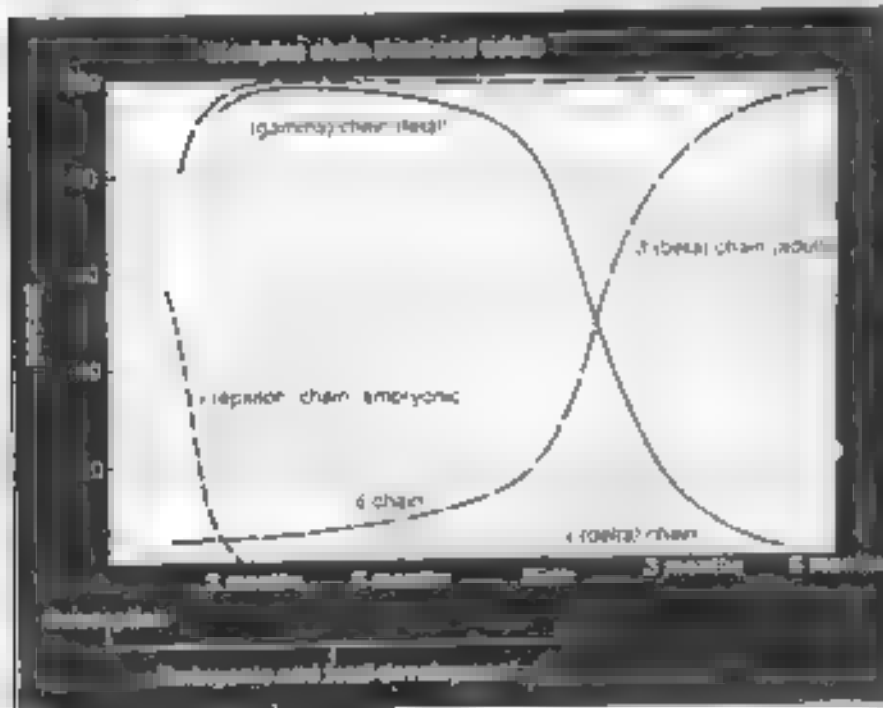
جيم يذكرون العلماء الذين يولجوا (١٩٠٦ - ١٩٩٤) *Louis Pauling* - ودار لكتور حمد وبن كرسية في معهد بيوريت للتكنولوجيا (*Caltec*) هو أول من ربط بين سبب مرض الأيمب معجيه يرجع إلى خلل في الهيموجلوبين ولكن ذلك في عام ١٩٤٩

وفي عام ١٩٥٦ اكتشف العالم والإنجود *Hermon Hagerman* - من جامعة كمبريدج - أن في منابع لأحد من لامينيه في الهيموجلوبين خلايا الدم الحمراء تظهر خلل ولكن بسبب أمريكي *I. B. Hartek* - و هو هدف أنجابه - نصيه بخلايا دم حمراء مسجنيه وذلك في عام ١٩٦٠

٢ - الجين السرطانى *ras oncogene*

يعرف حوالى ٦٥ من جميع طرز لسرطانات هو بغير الاستدلال من نتائج تعميم الجين *ras* - في شغل ذلك حوالى ٢٥ من سرطانات رئة - ٥ من - ضا - بقلون وأكثر من ٩٠٪ من سرطانات البنكرياس، حيث تحول هذه الطفرات هذا الجين إلى جين مسرطن *Oncogene* (شكل مور ١٩) وينتج الجهد السرطنى بروتينا يعرف باسم *ras protein* الذى يرتبط في مرحله لاحقة عند طرفة *Chemoins* بتركيب دهني يعود باسم *Geranyl isoprenoid* ذلك بمساعدة انزيم يعرف باسم *farnesyl transferase* (يعرف هذه الجوده باسم *preylation* شكل مور ١٦) ويرتبه التركيب بجندبه بالعثاء الجوى ويقوم بتخليق الانقسام الخلوى *Cell proliferation*

وقد عمدت علاج عدد بخالار مرضيه حديثا على عدليه منهم بريم *Geranyl transferase* وبميرة بعاقيز معتمدة على هذه لانيه بها بوتر فقط على خلايا مستجة لبروتين *Ras protein* في خلايا السرطانيه دول الاخرى بالخلايا سليمه ويوضح (شكل ملون ١٩٩) - على سبيل الامره - ان كل انحراف التثبيط *Anti-mutator* شهورى من تحدث في جين *ras* هو الذى يهبط بوضع القاعدة ١/ في جوده له ٦ بدلا من ٢٢ (وذلك يتم ترجمه هذه بسرعه و بحدوث



بواقية من سداد حثا جسيمه مختلفه وبمعدليه حلا بمرحله من جينيه للاثم ٢٥
و هو من جوده له ٦ بدلا من ٢٢ (وذلك يتم ترجمه هذه بسرعه و بحدوث

الأميني (أالبسره بدلا من الحفص الأمينى اجنيسين) وبه بها عيوب الخلل كذلك تحدث طفرات أخرى في مواقع أرقام ١٢، ٦٣، ٦٩ في الجين تسبب السرطان في الإنسان وما يذكر ان أول اكتشاف لملاي بعبسات ببعدها السرطان كان عن الجين *src* الموجود في فيروس *Rous* *src* *oncogene virus (RSV)* الذى يسبب السرطان.

٣ - تالاسيميا *Thalassemia*

سبق ان اوضحنا تركيب الهيموجلوبين البشرى في الشخص السليم البالغ (راجع شكل ١٠٧) وتتمدد طرز سلاسل عديد الببتيد في الهيموجلوبين ويوضح شكل (١١١) أهم هذه السلاسل، وهي كما على

ويلاحظ في الحالتين الأخيرتين حدوث نقص واضح في إنسج الجلوبيين ألفا ويصاحب هذا عادة زيادة تحسيق السلاسل (بيتا) في الأشخاص النياميين وزيادة بخصو السلاسل (جما) في الأجمة *ferrus* وفي الحالمون تكون كمادة خلايا الدم بحمرء في حمل الأوكسيجين محدودة بشكل واضح كد تنكسر هذه الخلايا بمعدل مرتفع وفي الحالة الأخيرة (-) - () يموت نمرء في المرحلة الجديدة

وتتلقى حدة ايريقس باشالاسيم ريع مخاع عظم له او نقل دم *blood transfusion* به باستمرار على فترات، إلا أن نمرء نشي يودي إلى تراكم عنصر الحديد بديه *iron buildup* - مما يوجب سحب الحديد من بلازم الدم باستخدام مركبات كيميائية خاصة تعرف باسم *chelators* وهي تقنيات مكلفة ماديا

حاصصاء أمراض وراثية ترجع إلى خلل في جينات لإنريعات خاصة بتفاعلات حيوية

Inborn Errors of Metabolism

تقوم خلايا نجرسم مختلفة بالعديد من الأنشطة الحيوية التي تتم عبر مسارات متنوعة من لتفاعلات الكيمائية التي تتطلب وجود إنريعات معينة وبالصحيح فإن لإنريكم كمادة بروجينية يتطلب مخيفه جين معين

وكثير م يؤدي الخلل في جين معين إلى عدم توفر إنريكم معين ضروري لتفاعل حيوي بالجسم، وبذا يلق هذا لتفاعل ويودي ذلك إلى مشاكل صحية متعددة

وانجدوب لآتي يوضح عدد من الأمراض التي يتسبب في حدوث كل واحد منها نقص إنريكم معين وقد يقع جين هذا الإنريكم على كروموسوم جسي *autosome* أو كروموسوم جسي *Sex chromosome*، وقد يكون هذا الجين سائد أو متنحي كما يوضح الجدول أهم الأمراض التي تهدد على الإنريكم في كل حالة

Characteristics of some inborn errors of metabolism (AR and AD = autosomal recessive or dominant, XR and XD = X-linked recessive or dominant)

Type of defect	Genetics	Deficient enzyme	Main clinical features
<i>Amino acid metabolism</i>			
Oculocutaneous albinism	AR	tyrosinase	lack of skin and pigment, eye defects
Alcaptonuria	AR	homogentisic acid oxidase	arthritis
Homocystinuria	AR	Cystathione β -synthetase	mental retardation, dislocation of lens, thrombosis, skeletal abnormalities
Maple syrup urine disease	AR	branched chain α -ketoadic decarboxylase	mental retardation
Phenylketonuria	AR	phenylalanine hydroxylase	mental retardation, fair skin, eczema, epilepsy
<i>Amino acid transport</i>			
Cystinuria	AR	renal transport defect of cystine	kidney stones
<i>Urea cycle disorders</i>			
Ornithine transcarbamylase deficiency	XD	ornithine carbamyl transferase	hyperammonaemia, death in early infancy
<i>Carbohydrate metabolism</i>			
Galectosaemia	AR	Galactose-1-phosphate uridy transferase	cataracts, mental retardation, cirrhosis
<i>Glycogen storage diseases</i>			
McArdle's disease	AR	muscle phosphorylase	muscle cramps
Pompe's disease	AR	lysosomal α -1,4 glucosidase	heart failure, muscle weakness
<i>Steroid metabolism</i>			
Congenital adrenal hyperplasia	AR	21-hydroxylase 11 β -hydroxylase 17 β -dehydrogenase	virilisation, salt-losa
Testicular feminisation	XR	androgen binding protein	female external genitalia, male internal genitalia, male chromosomes
<i>Lipoprotein metabolism</i>			
Familial hypercholesterolaemia	AD	low-density lipoprotein receptor	early coronary artery disease
<i>Lysosomal storage diseases</i>			
<i>Mucopolysaccharidoses</i>			
Hunter's syndrome	XR	sulphatiduronase sulphatase	mental retardation, skeletal abnormalities, hepatosplenomegaly
Hurler's syndrome	AR	sulphatase	as Hunter's syndrome plus corneal clouding
<i>Sphingolipidoses</i>			
Tay-Sachs disease	AR	hexosaminidase-A	mental retardation, blindness, deafness
Gaucher's disease	AR	β -glucosidase	joint and liver pains, splenomegaly
<i>Purine-pyrimidine metabolism</i>			
Lesch-Nyhan disease	XR	hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase	mental retardation, uncontrolled movements, self-mutilation

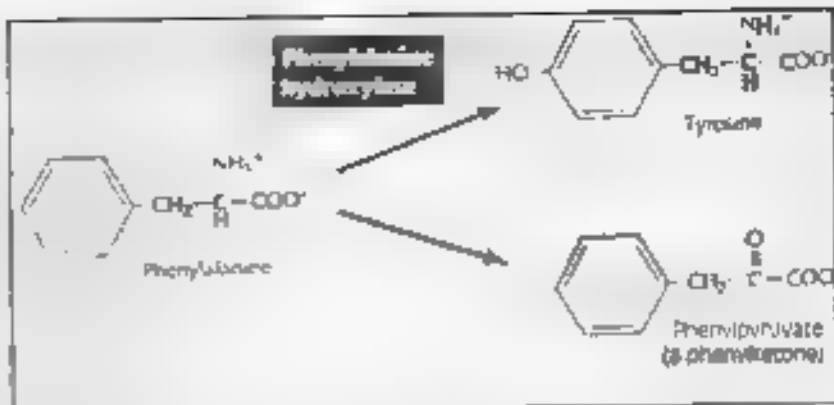
Type of defect	Genetics	Deficient enzyme	Main clinical features
Porphyrin metabolism			
<i>Hepatic porphyrias</i>			
Acute intermittent	AD	uroporphyrinogen decarboxylase	Abdominal pain, CNS effects
Porphyrin (AIP)			
Hereditary coproporphyrin	AD	coproporphyrinogen oxidase	as for AIP, photosensitivity
Protophyria variegata	AD	"	Photosensitivity, as for AIP
<i>Erythropoietic porphyrias</i>			
Congenital erythropoietic porphyria	AR	"	haemolytic anaemia, photosensitivity
Organic acid disorders			
Methylmalonic aciduria	AR	methylmalonyl-CoA mutase	hypotonia, poor feeding, developmental delay
Propionic aciduria	AR	propionyl-CoA carboxylase	poor feeding, failure to thrive, vomiting, acidosis, hypoglycaemia
Copper metabolism			
Wilson's disease	AR	"	spasticity, rigidity, dysphagia, cirrhosis
Menkes' disease	XR	"	failure to thrive, neurological deterioration
Thyroid hormone biosynthesis			
Congenital hypothyroidism (dysoronomogenesis)	AR	dehalogenase, peroxidase	mental retardation
Peroxisomal disorders			
Zellweger's syndrome	AR	all peroxisomal enzymes	dysmorphic features, hypotonia, large cystic renal cysts
Adrenoleukodystrophy	XR	very long chain fatty acid-CoA oxidase	mental deterioration, fits, behavioural changes, adrenal failure
Miscellaneous			
α_1 -antitrypsin deficiency	AR	α_1 -antitrypsin	Pulmonary emphysema, liver cirrhosis
Hereditary angioneurotic oedema	AD	C1 inhibitor	recurrent swelling of skin, throat, gut
Vitamin D-resistant rickets	XD	renal defect of phosphate reabsorption	rickets

وسندون فيما يلي ملخص من الأمراض الوراثية الناشئة عن خلل في جينات للإنزيمات

١- هيبيل كيتون يوريا (PKU) *Phenylketonuria*

نشأ هذه الحالة مرضية بسبب خلل في مادة الأورثية يؤدي إلى عدم تكوين *phenylalanine hydroxylase* وحين
يؤدي إلى هذه الحالة يمنع ويؤدي إلى ظهور حالة مرضية في حالة *homocystinosis* وهذا الإنزيم ضروري للعمليات
التمثيلية الخاصة بالحمض الأميني *phenylalanine* حيث يجب تحويله إلى *tyrosine* ويؤدي غياب الإنزيم إلى
تراكم الحمض الأميني *phenylalanine* وتحويله إلى مادة أخرى عديمة الفائدة *phenylpyruvate (phenylketone)* وبالتالي يعلو مستوى

كل من *phenylalanine* و *phenylpyruvate* في نده، يشك ٢، ويعبر عن بكميات كبيرة في بيوت وتؤدي هذه الحالة إلى ضعف عقلي يصيب طفلي وتعالج هذه الحالة بنوفير وجبات غذائية خاصة تحتوي على كمية محدودة من بعض الأميني *phenylalanine* بما يوفر فقط حاجة الجسم الفورية منه دون زيادة ويقع النجم استئصال عن المرض على الكروموسوم رقم ١٢



شكل ١١٢

المسار المنوي يحدد تحويل *Phenylalanine* إلى *Phenylpyruvate* وهو المسار الطبيعي. في حالة غياب الإنزيم يتم التحويل إلى *phenylpyruvate* مما يؤدي إلى تراكمه في الدم.

ومن الجدير بالذكر أن معدل تركيز مادة

phenylpyruvic acid في الدم الطبيعي يبلغ

١-٢ ملليجرام لكل ١٠٠ سم^٣ من الدم وفي بيوت ٣٠-١٠٠ ملليجرام لكل ١٠٠ سم^٣ من الدم. ٣-١٠ ملليجرام لكل ١٠٠ سم^٣ من الدم. ويكثر تشخيص هذه الحالة في بيوت بسهولة حيث يمكن فحص بضع قطرات من الدم كونه حديدية. في بيوت غير متواجدين يمكن رؤية فائض في الدم على وجود مادة *phenylpyruvic acid* بتركيز عالٍ. وبسبب تراكم هذه المادة في جسم كثير من الأمراض مرضية تشبه سيجو مع وحدوث اضطرابات عقلية شديدة. وبسبب تراكم هذه المادة في الجسم وتؤدي إلى ضعف وندرة في يكون لثدي. الأفراد أصغر من يمكن علاج هذه الحالة إذا رُبي لأطفال في سن مبكرة على وجبات غذائية تحتوي على كمية قليلة من بعض الأميني *phenylalanine* على تلزم لنشاط خلايا الجسم دون زيادة

٢- الملقحة (بعض إنزيم *Tyrosinase*)

Albinism (tyrosinase deficiency)

هذه هي الإصابة بداء يعرف باسم *Albinism* حيث ينتشر في بيوت وقرية معين صليح جلايلير لدى بعض كلاً من بيوت معين. وتعرف هذه الحالة باسم *Oculocutaneous albinism (OCA)* ويرجع سبب في عدم تكوين صليح جلايلير *melanin pigment* في غياب إنزيم *tyrosinase*

٣- حالة الكيتون بوريا *Alkaptonuria*

وترجع هذه الحالة إلى نقص إنزيم *homogentisic acid oxidase (HGO)* لازم لإحدى مرحلتين تحويلات نده في الجسم. الأميني *tyrosine* وعلى وجه التحديد إلى تحويله إلى *homogentisic acid* (شك ١١٣) الذي يمكن تركيزه في نده ويتم إخراجها في بيوت زهراء. لا يحدث في هذه بيوت إلا في بعض بيوت حيث يتحول إلى *Maleylacetoacetic acid* ويؤدي ذلك في النهاية إلى زيادة صليح جلايلير *melanin* في البيوت بعد حدوث من حرجه (شك ١١٣). وكذا تبدو بعض التراكيب في جسم داءية النور وندرة مثل عصب لاند وندرة وندرة (شك ١١٣). كذلك يبدو شمع لاند *cer wax* داءية. كما قد يحدث العود باندوب في بعض وكثير من ينتهي الأمر بالحاجة إلى عدد من العمليات الجراحية لاستئصال عدد من مفاصل كتف الخاصة بتركيبه والتكيف مع *hip joint* ويجدر الإشارة إلى أن بيوت مشهور من هذه الحالة - وهو منتج - يقع في انيق لند

ويرجع اكتشاف هذه الحالة لعدم تيريدسي (سير ريكورد جود *Sir Archibald Garrod*) في عام ١٩٠٩. ويعبر عن اكتشافه علامة فارقة في علم الوراثة البشرية الذي كان قضيته حتى في تاريخ تربية الإنسان بحدوده التركيبية من بعض الوراثة مثل

زيادة عدد الأنصاع *polydactyly* ومنذ ذلك الحين نشأ الاهتمام بما يعرف باسم (الوراثة البيوكيميائية *Biochemical genetics*) أو (الأخطاء الموروثة للمحولات القنائية *Inborn errors of metabolism*)

٤- النقص الخلقي لهرمون ثيروكسين *Congenital Thyroxine deficiency*

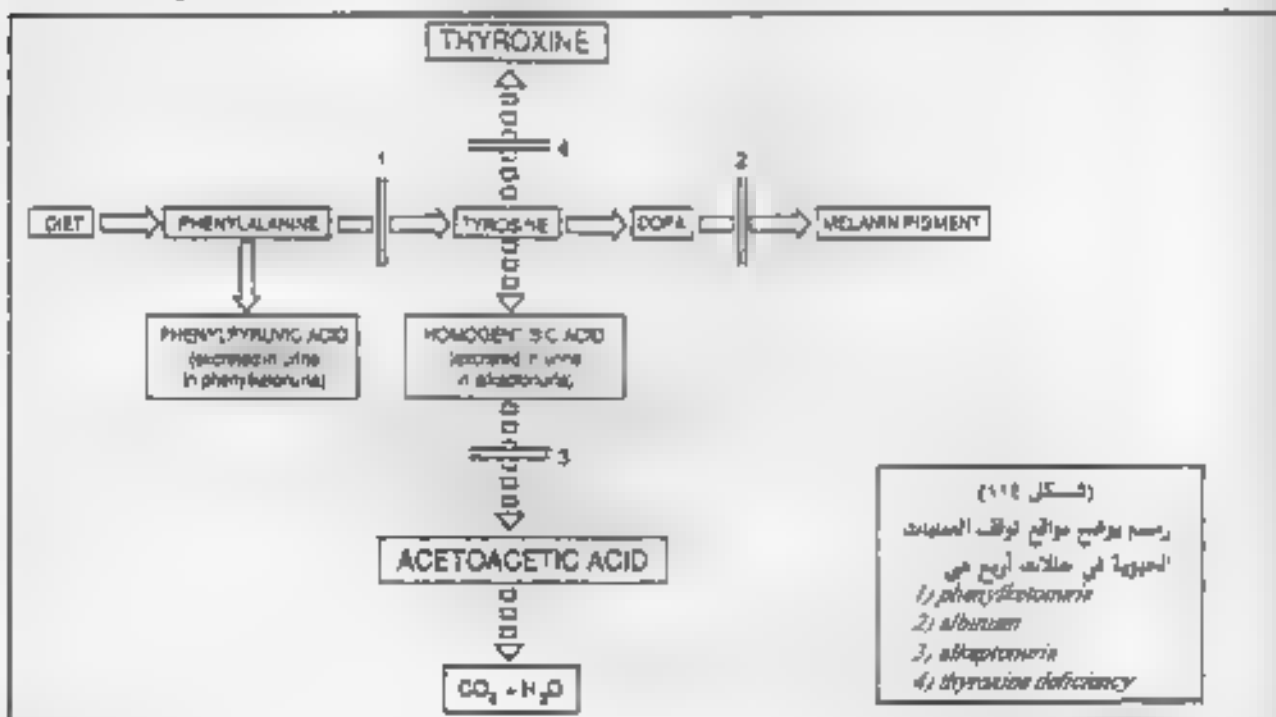
يؤدي نقص نخعتي لهرمون الغدة اندرفيه معروف باسم (ثيروكسين) في حالة مرضيه تسمم بالخلطف نعلق وقصر لقامة نعرف باسم *cretinism* ذلك ما لم يعالج النقص بجرعات من هذا الهرمون بشكل مستديم ويرجع عدم تطبيق الهرمون إلى عدم تكوين أحد الإنزيمات اللازمة لتكوينه مثل *peroxidase dehalogenase* ويرجع الخلل من ناحية وراثية إلى جهينات خللعه تقع على كروموسومات جسمية ويوضح شكل (١١٤) عدد من مسارات بيوكيميائيه التي تظهر الحالات الأربع الأخيرة ومواقع التي تعبط عنده بعض مسارات بسبب غياب إنزيم معين في كل موقع

٥- نقص إنزيم كاتاليز *Catalase*

اكتشف هذه الحالة - التي ترجع إلى نقص إنزيم كاتاليز *Catalase* - طبيب ابن وأبن وحيدرة *Otarunolaryngologist* يابسي يدعى تاكاهار *Takahara* وذلك في عام ١٩١٦ عندما قام بعملية جراحية في عم صلبة عمره ١١ سنة، فبعد قيامه بتعقيم الجرح باستخدام فوول وأوكسوج الهيدروجين H_2O_2 لم تتعاهد اللقائح التي اعتاد رؤيتها، كما أن لون الدم في موضع الجرح بدأ يتلون بني مسود ليس يلتزم في الحالة العادية من تتعاهد للقائح صغيرة *broth* من الأوكسجين نتيجة تأثير إنزيم كاتاليز *Catalase* على H_2O_2 وتكسيره إلى ماء وأوكسجين وفقاً للمعادلة الآتية



وقد فسّر (تاكاهار) حالة هذه غطاء بغياب إنزيم كاتاليز وفيهم انطهر H_2O_2 بكسدة هيموجلوبين دم إلى مركب داكن اللون يعرف باسم ميثيموجلوبين *Methemoglobin* مما يثرب عليه غياب اللقائح وبكدة بون الدم في موضع الجرح وقد عرف فيه



بعد اس جاء قیاب ہیریہ *Chloroceryle* م جمع ہو جیسے صبح ۳ بجے تکلیف کی جیسے *Chloroceryle* ہمسجوں کی طرح محدودہ ہو کہ
 (۱) یہم و ان وجود جہہ الحائل لیس قاصر علی الیابین

ويعرف مدغ من قسم بورتو اندي يتعامل مع اثنين
بسم (علم بوراثة الدواء) *Pharmacogenetics*
٦ مدغ من جالكتور ايميا *Galactosemia*

[illegible]

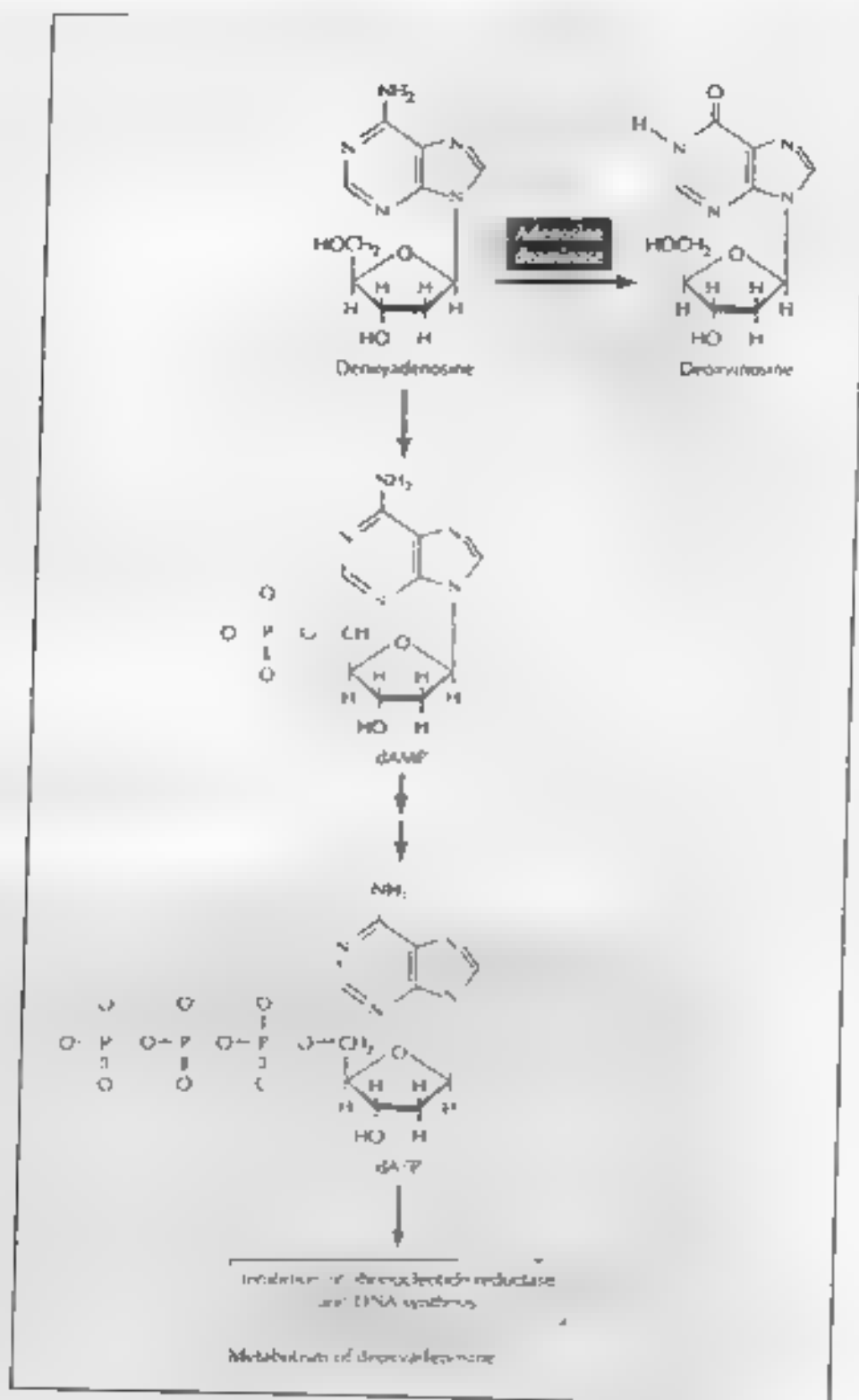
ويرجع هذا المرض إلى جراثيم تقع على النمر القميص الكروموسوم رقم (٩)

۷۔ بقدر فزیم ادھوریں دی اہیپر *Adoration Dreamland*

[illegible]

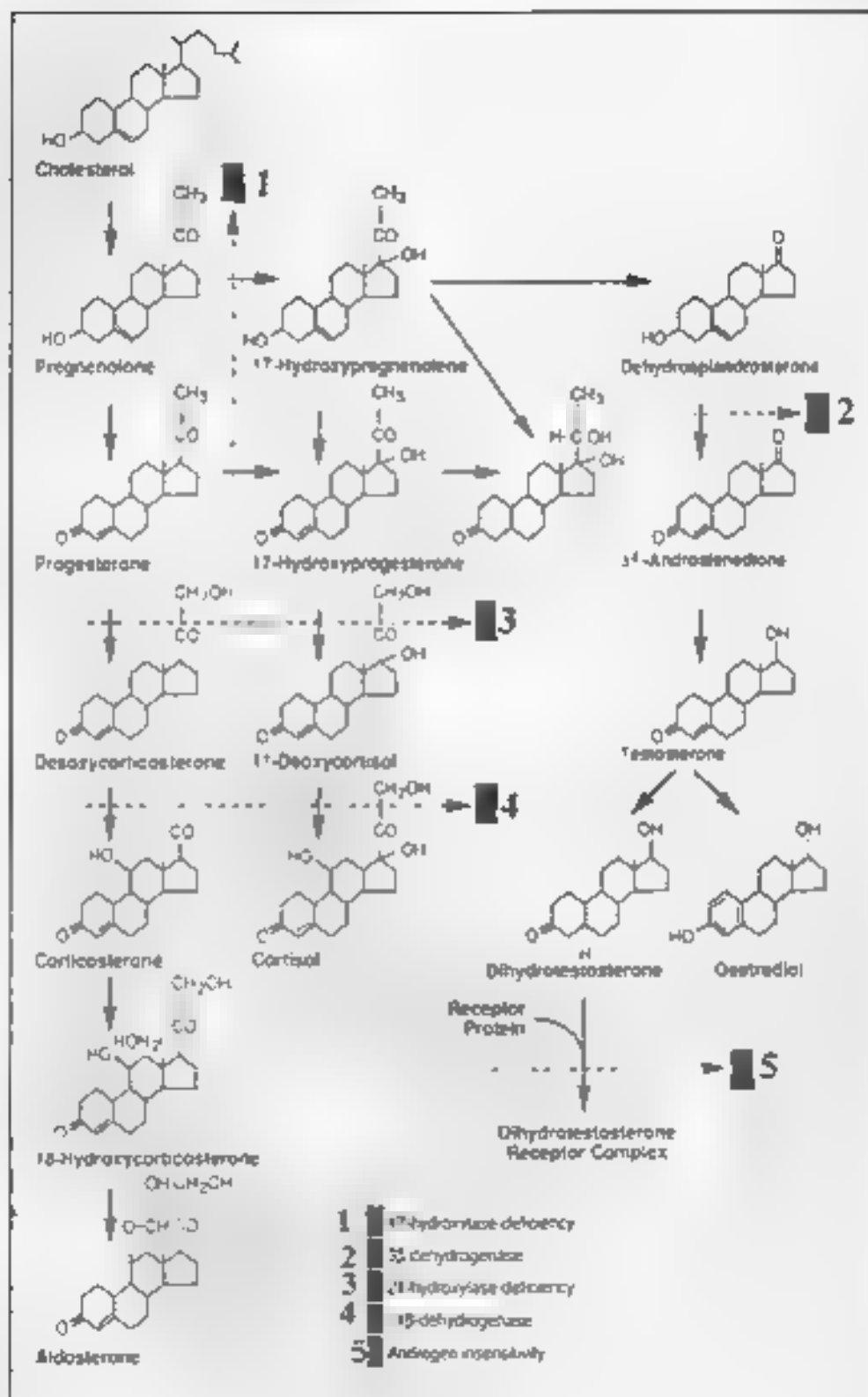
وقد تفيد عام ١٩٩٩ أن حالة علاج بالحيويات حيث طببت على فبذة مريضة بعد خمس سنوات تدعى شامس دو سيندا Ashraf Sifat والتي شفى اليه في مقدمه قد كسب وقد بن علاج بعد في سبتمبر عام ٩٩ على يد فريق من المعهد بقيادة R. M. Disease وقد أهدت موافقة معهد الصحة القومي (National Institutes of Health) بالولايات المتحدة الأمريكية. وقد نشرت النتائج العلمية لهذا النجاح في المجلد ٢٧ من مجلة Science عام ١٩٩٥ وقد بد علاج بسحب كمية من دم ففص الخلايا المنوية وزرعها في أنثى جارية بعد ذلك جريت عملية بحمل جنين الإبرم ناقص على ناقص PCR فيروسى من الدم. معروف باسم hepatitis وعرضه الخلايا نفعيه به وفى ١٤ سبتمبر ٩٩ عيبت خلايا نفعيه لمحملة بجنين الإبرم ناقص. و الأتيه نتيجة نجاحه بمرضاة وقد تكررت هذه العملية ٩١ مرة على مدى شامس تحسن حالتهما لا. على مقدمه وحسنه صحته بوجه تام وفى سنة ٢٠٠٠ حصل جوائز مجازية قانية على طلبه جارى عمرها ٩ سنوات تدعى سغيا Covidia مفعية بأمر من نفسة وكانت بنجاحه بها. أجه سكن ٤

١٤ شهر من ربيع الثاني ١٤٠٥ هـ بحيتونه صفي يحيى ديفيد *David* و جعفر شكر ٢ سيق و اسمعيل هادي هادي في مقدمه هذا الكتاب



اسم المرض

مرض نقص إنزيم ديهيدروجيناز ديهيدروجيناز



تسكن
لظهور عوارض السريرية
ومواقع الطيف الخلقي في
مراحل مختلفة

مبادئ أمراض وراثية ترجع إلى اضطراب التحولات العنصرية للأسترويدات

Disorders of Steroid Metabolism

يوضح الشكل ١١٣ مسار البيوسينثيس من حمض دهني حقيقي مركب: الاستيرويد *Steroid biosynthesis* ويوضح الأسهم المنقطعة عدد من المواقع التي يهيبها الاضطراب لأسباب جينية (وراثية) مما يولد عنه حدوث مشاكل صحية

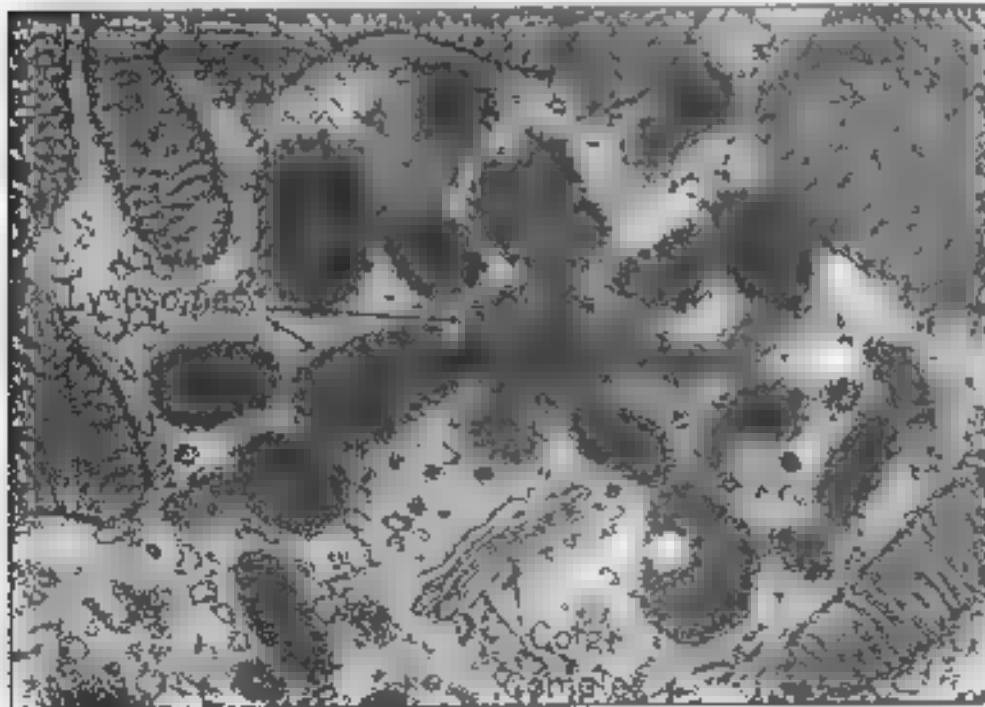
الاضطراب الخلقي للعددة حارة كظرية *Congenital Adrenal Hyperplasia*

تتبع هذه الحالة بسبب اضطراب في مسار التفاعلات البيوكيميائية اللازمة لتكوين الاستيرويدات *steroid biosynthesis* في الغدة جدركلوية حيث يتوقف هذا المسار عند وجود معيقة نتيجة غياب الإنزيم *21-hydroxylase* لازم لاستكمال مسار التفاعلات (الشكل ١١٦) ويرجع هذه الحالة بنسبة في الغالب إلى نقص *21-hydroxylase* في الغدة ٢ في الشكل ٢، إلا أنه في قليل من الحالات قد يرجع لعدم نقص *21-hydroxylase* في الغدة ٢، بل إلى نقص *11β-hydroxylase* في الشكل ٣، أو نقص *17β-dehydrogenase* في (الخطوة ٢ في الشكل ١١٦)

ويرجع سبب ظهور الأعراض بنسبة في هذه الحالة إلى تركيز مواد الصابون في موقع حدوث نقص مسار التفاعلات الكيميائية بسبب غياب الإنزيم *21-hydroxylase* في هذه الحالة، مما يؤدي إلى نقص إنتاج *17-ketosteroids* وتكون *17-ketosteroids* في البول، ومن ثم يترجم هذه الحالة كإنتاج بول *17-ketosteroids* ويصحح شديداً للكثيرين في الأشعة، بينما يلاحظ خارجياً بلامتن وهو ما يوصف بأنه ميل للذكورة *Virilization*

سابع أمراض التخزين في الليزوسومات *Lysosomal Storage Diseases*

يحتوي سيتوبلازم الخلايا على كيس صغيرة بها غلاف غشائي (شكل ١١٧) وتحتوي داخلها على حوال ٢٥ إنزيماً خاصاً، وتقوم هذه الإنزيمات بهضم مواد سريرية، مثل البروتينات والدهون، وتحتوي على مواد كيميائية مختلفة، مثل الكربوهيدرات، أم دهنية، وحمض نووي، ونسبة ١٢ من هذه الإنزيمات



الشكل ١١٤

صورة بالمجهر الإلكتروني توضح
الليزوسومات والعضيات
وجهاز جولجي في إحدى
خلايا قشرة الغدة جدر الكلى

Some Enzymes Present in Lysosomes

Enzyme	Substrate
Proteases and peptidases	
Cathepsin A, B, C, D and E	Various proteins and peptides
Collagenase	Collagen
Arylamidase	Amino acid arylamides
Peptidase	Peptides
Nucleases	
Acid ribonuclease	RNA
Acid deoxyribonuclease	DNA
Phosphatases	
Acid phosphatase	Phosphate monoesters
Phosphodiesterase	Oligonucleotides, phosphodiesters
Phosphatidic acid phosphatase	Phosphatidic acids
Enzymes acting on carbohydrate chains of glycoproteins and glycolipids	
Beta-galactosidase	Beta-galactosides
Acetylhexosaminidase	Acetylhexosaminides, heparin sulfate
Beta-glucosidase	Beta-glucosides
Alpha-glucosidase	Glycogen
Alpha-mannosidase	Alpha-mannosides
Sialidase	Sialic acid derivatives
Enzymes acting on glycosaminoglycans	
Lyszyme	Mucopolysaccharides, bacterial cell walls
Hyaluronidase	Hyaluronic acid, chondroitin sulfate
Beta-glucuronidase	Polysaccharides, mucopolysaccharides
Arylsulfatase A, B	Arylsulfates, cerebroside sulfate, chondroitin sulfate
Enzymes acting on lipids	
Phospholipase	Lecithin, phosphatidyl ethanolamine
Esterase	Fatty acid esters
Sphingomyelinase	Sphingomyelin

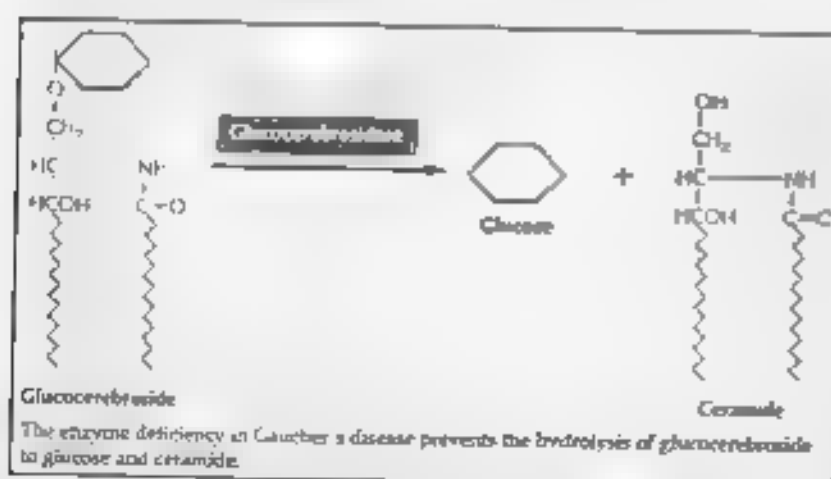
وحدات بيئية محددة (البرمات) تتجلى بشكل غير محسوب عند الإبريم وبالتالي فإن عدد المركبات يكون
 قد تم تلخيصها - حتى نيرسود - . يتم فصلها وبالتالي معاً داخل البرمات، ويتشابه ذلك معاً مع مجموعة حسب
 الإبريم حسب وجوده في كل من 30 موضع رئيسي يتم تحديدها في البرمات (Lysosomes)
 Stinger Diseases وتتميز بتركيبها من البرمات ووجودها كما يشك تميزاً بيني وبينها ويحل بوظائفها
 والجندول الأخرى يوضح بعض هذه الأمراض

STORAGE DISEASES CAUSED BY A LACK OF A LYSOSOMAL ENZYME

Disease	Major Polysaccharide or Sphingolipid Accumulated	Enzyme Defect
Type I glycogenosis (Pompe disease)	Glycogen	α -Glucosidase
Craucher's disease	Ceramide glucoside, glucosylceramide	β -Glucosidase
Niemann-Pick disease	Sphingomyelin	Sphingomyelinase
Krabbe's disease	Ceramide galactoside, galactosylceramide	β -Galactosidase
Metachromatic leukodystrophy	Ceramide galactose-6-sulphate, sulphatide	Sulphatidase
Ceramide acetoside	Ceramide acetoside	β -Galactosidase
Fabry's disease	Ceramide trihexoside	α -Galactosidase
Tay-Sachs disease	Ganglioside GM	Hexosaminidase A
Tay-Sachs disease variant	Globoside plus ganglioside GM	All hexosaminidases
Generalized gangliosidosis	Ganglioside GM	β -Galactosidase

مرض جو تشهر *Gaucher's disease*:

هذا مرض جوي حاد يسبب عن غياب فيتامين *niacin* الذي يقوم بهضم تركب عديدة تسكر معروف باسم *niacotinamide* .
 - حل بـبروسبيت وفقا لعددته ١٨٠ وكد ذكره مر مر في عصر الانزيم يدعى حل في الجبين المستنقوع
 تكميله وقد أمكن في عام ١٩٤٥ تجديد الجبين المستنقوع عن مرض جوتشور وقد عثر لمرض في طفرات عديدة في هذا الجبين



تؤدي كل منها إلى ظهور أعراض مرضية معينة. ويشيع هذا المرض لدى مجموعة اليهود. لا شكيدز (Ashkenazim) وهناك طرازين على الأقل من هذا المرض.

[illegible]

[illegible]

نامت امريکي ورائيه مزيحطه بگروموسومات الشق (الجنس)

هـ - فقد مر - فوجد بورنييه في مع جوديه على كروموسوم 1
على كروموسوم 11 في خلايا شحمي فجاء كروموسوم 1
ويمكن تشخيص الأمراض الوراثية المرتبطة بالكروموسوم (X) كما يلي

(١) أعرابيس وراثية لها جين سائد على الكروموسوم ٨.

يمكن التعرف بـ هذه المجموعة من الأساليب الجارية - تحقيقاً لواجبها - من حيث مصادرها لاتباع شكل ٩

- ٢ - آفات سرودجات من دكتور غير معيّن يمرض مورس مرضي في مكتب عدد مسجل من اندكو والآفات وهذه المجموعة من الأمراض غير شائعة. ومن أمثلتها مذكر ما يلي:

١ فرط نمو الشعر العام الخفيف (Congenital Generalized Hypertrichosis (CGH)

في هذه الحالة يبدو أن نجر (أ) على الأرجح في نصف النصف من جسم (ب) ١٢. وبشكل طموح نجبر شي حد
كروموسومي (١) يظهر بعبارة غير متوقعة وبعبارة أخرى في مادة في ثلاث سبب ترميمات الانوية وبوجود كروموسوم (٢)
"حر طبيعي" وهي خريطة لعائلة شكل ٢. بل اختار (أ) نصف في نجر (ب) ثم يثبت نصفه لأي من ولاده بذكر
أن كلا منهم لم يأخذ الكروموسوم (٢) من هذا الأب

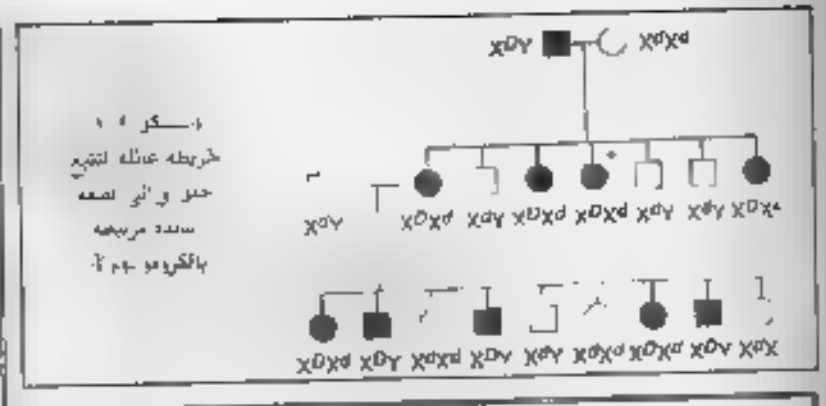
٧ التيقع القسوري *Incontinentia Pigmentata (IP)*

يعرف الجين المسئول عن هذه الحالة باسم *NEMO* وهو يؤثر على الانسجة الناتجة عن طبقه الاكتودرم في جميع مثل الجلد و الشعر والأظافر والأعين والمخ ويؤدي هذا الجين 'و وفاة الأجنة الذكور قبل الولادة وهي الإنات يؤدي الجين إلى ترفع جسد مسطح ، بصر ، وفي حديثي الولادة يظهر شمل بجذع حوصلات صديقيه صغيرة صفر اللون وقد تؤدي بحاله في الاصاب في قعد الشعر ومشاكل في الرؤية بسبب عيوب في تكوينه ، عيوبه ، تشيكية بالاضافه ، عيوب وسقوط لاسمار كما قد تؤدي الحاله ، في شمل ومخلفه عقلية

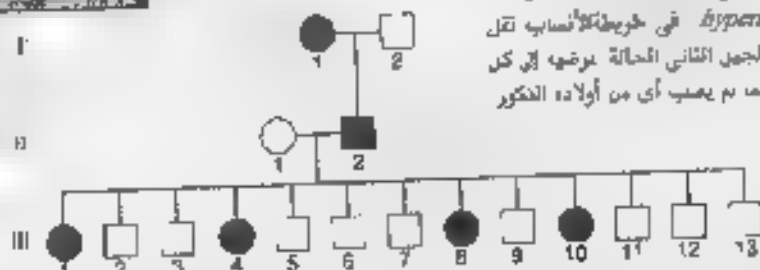
(ب) اهراس وراثية لها جين متتج على الكروموسوم X

هذه المجموعة من الأمراض - ندر شيوعاً من المجموعة السابقة. ويمكن التعرف إلى هذه الأمراض جراثيمه إما بحقن قواعده
تربتها بواسطة لاصفات لأمية (شكل ١٢١)

- ١- تظهر الحالة المرضية في الذكور كبروت الأورام - وهو جزء مرضية في الإناث يقتضي أن يكون كل من لأب والأم يحمل جين مرضي $4^{th} 3^{rd} 1^{st}$ صلاحي يبعث عليه جزء مرضية في ذكور يكفي أن تحمل الأم جين مرضي



(شكل ١٤) صورة تطلق شعره بعد سنوات
 مصاب بمرض الوراثي *Congenital generalized hypertrichosis (CGH)* في خريطة لانتساب نقل
 الذكور المصاب في الجيل الثاني الحالة مرضية إلى كل
 صفة من الإناث مع مصاب أي من أولاده الذكور



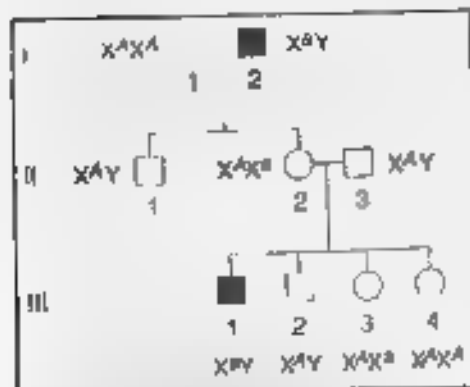
٢ - ألا يظهر مرض في سن الذكور النادر يظهر عندهم أمراض ويكر النسب من الإناث يكون حاداً نجيب عنى ساس امهم
 يرث جين لمرض من الاب وبنى الجين لثاني بعد ان مصاب لأولاد نذكر ليوذا، الإناث النحسين سيظهر عليهم المرض
 ومن الأمراض التي جينها متنح ويضع على الكروموسوم (X) نذكر ما يلي

١ مرض مرق الدم (هيموفيليا) *Hemophilia*

عند حدوث نزيف يتجلط الدم عادة، ويسؤدى هذا التجلط إذا كان الجرح
 محدوداً - إلى استئصال الجرح وإيقاف النزف مما يحفظ حياة الفرد وتكون
 بجنطة *color* من بروتين يعرف باسم «فبرين *Fibrin*» يترسب على هيئة شبكة
 غير دائرية من مادة ليفية وتوجد هذه المادة في بلازما الدم على صورة بروتين
 دائم يعرف باسم «فبرينوجين *Fibrinogen*»

وحسب نظرية «هاور *Howell*» فإن تحول الفبرينوجين إلى فبرين يتطلب
 توفر مادة «الثرومبين *Thrombin*» التي توجد في بلازما الدم على هيئة بروتينيين
Prothrombin

وواقع الأمر أن عملية تجلط الدم يحدث من خلال خطوات متعددة متتالمة
 وجود عدد كبير من مركبات الكيميائية بعضها منجسط وليس ساء هذه
 مركبات فقد قامت اللجنة بعدي لتوحيد تسميته عو من تجلط دم بفريق هذه
 المركبات (وعدها ١٢) بإرقام رومانية من ١ إلى ١٣ حيث وجد أن مركب رقم
 ١٢ لا وجود له في واقع الأمر (انظر الجدول)



ذكر ٢ : خريطة انتساب لتتبع تورث
 صفة منجبة مهيمنة كروموسوم (X) لاحظ
 ٤ جين الحالة مرضية الظاهرة على الذكر في
 الجيل الأول من الإناث في الجيل الثاني من
 ان يغير عن نفسه ثم غير الجين عن نفسه في
 الذكر في الجيل الثالث لاحظ انهم لا يمكن
 التمييز ظاهرياً بين الفردين III-3 و III-4

Numerical system for nomenclature of blood clotting factors

Factor	Name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin
IV	Calcium
V	Labile factor, proaccelerin, accelerator (Ac-) globulin
VI	Proconvertin, serum prothrombin conversion accelerator (SPCA, culture thromboplastin, autoprothrombin I)
VII	Antihemophilic factor, antihemophilic globulin (AHG)
X	Plasma thromboplastin component (PTC) (Christmas factor)
XI	Stuart-Prower factor
XII	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)
XIII	Hageman factor
XIV	Laki-Lorand factor (LLF)

ويعرف هذا المركب في الأدبيات باسم هيموفيلين *Hæmophilin A*، وهو الأكثر شيوعاً
ويرجع إلى عنصر مركب في الدم *Haemophilus*، والذي من مفرزات الدم يعرف باسم
هيموفيلين ب *Hæmophilin B*، وهو يرجع إلى عنصر مركب في الدم *Haemophilus*
وواقع الأمر أن هذين المركبين معروفين باسم مركب في الدم *Haemophilin* الذي يفرز من
البكتيريا إلى ثرومبين، ويعمل الأخير على تحويل الفايبرينوجين إلى فايبرين

[illegible][illegible]

لأخضر، وعندما تؤدي *musclepains* الكروموسوم ١٢ عند التفتت، ويعبر عن القطع لتبدله لا تكون متكافئة. وبدلاً، شحج يوفد بحنوي على كروموسومات (X) غير متساوية. به قيد تحويه من حيدات الأوسيمات. قد ما خصيت هذه يوفدات شحج بسر به جهينات أوسيمات إما أقل وإما أكثر من الحالة الطبيعية. كما أن الابن -ي به كروموسوم (X) ينقصه جين للأوسين سيكون مصاباً بمعنى الألوان.

٣- جفاف وحرشفة الجلد *Ichthyosis*

يظهر بون جند انشخص مصاب بـ X و Y جين كـ يحد بالخشونة وجفاف وظهور الحراشيف عليه. وير هذا سميت بحادة *ichthyosis* شبيهها بجلد الأسماك. وجين مزهر منتج على كروموسوم (X) ويظهر شكر من ٢٢ ساق من مصاب بهذه بحانه حيث ينقص خلايا تحت يرمه ضروري لتطويع هذه خلايا من الكوستروب. كما لا يحدث تماثل خلايا الطبقة النسيجية من بشرة كما يحدث في بحانه نسوية. ويوضح خريطة تحت مرفقه بانسكر نوريث. نصبة من رجين بـ جينده

٤ مريض تأنيث الذكور (عدم الحساسية لهرمون الذكورة)

Testicular feminization syndrome (Androgen insensitivity syndrome)

هذه بحاة إناث في شكلين الخارجى وذكور من حيث التركيب الجوى على هؤلاء تبدل علاج الجسدية نشوية من حيث وجود فرج ومو للذين واتسع الحوض ويكر هؤلاء. تبع الزواج كبرت ولكنهم لا ينجبون بسبب اسداد مبيض وهباب الرحم ومن شير بهشة أن الكروموسومات الجنسية لدى هؤلاء تتبع بحرر ذكرى (XY) وأن هؤلاء إناث حصى توجد بما داخل تجويف بطنى وما داخل مسطح شفرى الفرج *the labia of the vulva* وترجع هذه الحالة إلى خلل في جين مسئول عن تكوين البروتين داخل في بناء مستقبلات هرمونات الذكورة *androgen receptor protein* (الخطوة رقم ٤ في شكل ٦-١)، مما يفقد تأثير هذه هرمونات من مذكر تكوين جندر أنثى الذكرى فلا يولد في أنثى تظهر ما تم تعمل معدلات الذكورة على الوجه بسليم. بمعنى أن ظهور الذكورة يحتاج إلى توفر مشاهد معدلات الذكورة ويحدث الإثارة إلى أن ينجبون مسئول عن تكوين البروتين داخل في بناء مستقبلات هرمونات الذكورة منتج ويقع على كروموسوم (X)، ويقتصر انتشار هذه بحالة عبر النسوة بمعدل بحاله لكل ٦٥,٠٠٠ ذكر.

وهناك ما تصاب الطمى هذا بالسرطان وما يرم اتصالها جرحها كما يجب عطاء هؤلاء جرعات من هرمون الاستروجين لمساعدة على إظهار انصبات الأنثوية وتجذب إصابتهم بهشة المقام *Osteoporosis*.

٥ نقص الإنزيم جلوكوز-٦-فوسفات ديهيدروجينيز

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency

يرجع نقص هذا الإنزيم إلى جين منتج يقع قرب حرف الذراع الجوهية للكروموسوم (X) وهو -يشار إليها بموقع *Xq28* ويؤدي نقص هذا الإنزيم إلى حساسية ضد ندوب بعض العقاقير مثل عقار *primaquine* الذي يستخدم لعلاج مرض خلايا فهدى تناوب. يقار إلى نقص خلايا ندم بحمر، وينقص بيهموجلوبين ويقار *maudex* ولكنه بون البوب كما يوجد لدى هؤلاء الذين ينقصهم الإنزيم حساسية ضد تناوب الإسبرين. وهما تفر *Sulphonamides* وكذا حساسية ضد تناوب لخبز *fava beans*، وهو ما يعرف باسم *fava* وكذا حساسية من التفرس لكرات *moth balls*. وتشيع هذه بحاة لدى تروج *Negroes* بدرجة أكبر من شيوعها في القوقازيين *Caucasians*.

ويعطى هذا مثلاً آخر في مجال علم نوري. تحتوي *Pharmacogenetics* كما يعطى مثلاً تتأخر البنية مع العوامل الوراثية، وهو ما يعرف باسم *Ecogenetics*.

٦ - وهن العضلات Muscular Dystrophy

هذه مجموعة من الأمراض يجمع بينها فقد مستقر في الخلايا عصبية وهي مدالة المعروفة باسم (وهن عضلي دوشين) *Duchenne's muscular dystrophy (DMD)* بقدر أعرض مقرر على اختصار بحساب عند يصل عتبة ما بين ٣ - ٥ سنوات حيث يبدأ المعد لتدريجى بضعف ويسبب بلا هوادة ويضطر لنصاب عند الجلوس والقيام إلى التنوى أثناء أداء الحركة، ويمتكن الأمر بأن يصبح الطفل قعيتاً على كرسي الدق باليد *wheelchair* وهو في عمر شابة شديدة وهو في سن المشيئات نتيجة فشل في عملية اكتسب

وهناك حالة أخرى تعرف باسم (وهن عضلي بيكن) *Becker's muscular dystrophy (BMD)* وهي أقل قسوة على المريض من الحالة سابقة الذكر

ويجمع جين وهن عضلات على كروموسوم (X) وهو جين مسج ويد قسوة أكثر شيوعاً في الذكور وحين مسئول عن إنتاج بروتين وزنه ١٢٦ كيلو داتون يعرف باسم ديستروفين *Dystrophin* (شكل من ١٢٨) ويصن هذا بروتين ما بين حيوط لأكتين في ساركولار نيفه لعضية وبروتين آخر يدبر للعضة، الحوى *transmembrane protein* يربط بدورة بمكونات مواد الواقعة بين الخلايا *Extracellular matrix*. ويهدد بمرض ديستروفين على رجة نهيكك لخطوى (لأكتين) بمواد بولمة خارج سلسة بفسية وهو دور ضرورى لقيام اللفه البفسية بدسفاتة بصورة مسوية وفي حالة *DMD* تزداد طفرة أو غياب ديستروفين، وفي حالة *BMD* تؤدي طفرة أو الضراب في تكوين هذا جين

وباستخدام تقنية *Polymerase Chain Reaction (PCR)* يمكن تحديد وجود جين مريض (الدهش) في الأميات من هذه، كما يمكن تحديد ما د كان الجين ورت إلى الجين، كما يمكن استقلاب خفيه بمسها مع الأجبه البفسية في مرجح قبل نقل جين إلى الرحم ولكن هذا لأسلوب لاسف لا يصر شكك لعدم دة ر ثبت الحالات نشأ عن طريق طفرة في الأفراد مصوم وليس عن طريق التوريث مما جعل نهيكك عن علاج مريض من مصوب

تاسها، أمراض وراثية تنشأ عن خلل في اعداد تكرارات تتابعات نيوكليوتيدات معينة في الجينس النووى *DNA* توجد في مواقع معينة بالكرموسومات تتحدد تكريره من جوهه نهيككهميه في الجينس نووى *DNA* وفي اعداد السوية يكون عدد تكرار هذه تتابعات في حدود معينة وحين يخلل عدد تكرار هذه تتابعات ويؤدي ذلك إلى حالات مرضية

ويوضح جدول لآتى مارج من هذه الأمراض ومدد نسيج في كل منها وعدد تكرارته في حالة سوية وبحاله مرضية وكذلك أهم الأعراض المرضية في كل حالة

Triplet Repeat Disorders

Disease	mRNA Repeat	Normal Number of Copies	Disease Number of Copies	Symptoms
Fragile X syndrome	CGC or CCC	6-50	200-2,000	Mental retardation, large testicles, long face
Friedreich ataxia	GAA	6-29	700-900	Loss of coordination and certain reflexes, spine curvature, large and weak joints
Haw River syndrome	CAG	7-25	40-75	Loss of coordination, uncontrollable movements, dementia
Huntington disease	CAC	10-34	40-71	Personality changes, uncontrollable movements
Jacobson syndrome	CAG	—	100-1,000	Slow growth, abnormal face, slow movement
Myotonic dystrophy type 1	CTG	5-37	80-1,000	Progressive muscle weakness, heart, brain, and hormone abnormalities
Myotonic dystrophy type 2	CCTG	< 10	> 100	Progressive muscle weakness, heart, brain, and hormone abnormalities
Spinal and bulbar muscular atrophy	CAG	6-12	40-55	Muscle weakness and wasting in adulthood
Spinocerebellar ataxia 15 types	CAG	4-44	40-130	Loss of coordination

وفيما يلي ندرج بعض الأمراض الوراثية المرتبطة بتكررات التبادلات الميوكلويدات:

١- عرض كروموسوم X هش *Fragile X Syndrome*

يصيب هذا المرض الرجال والنساء من كافة الأعراق على حد سواء، من أعراضه التخلخل العقلي الذي تتباين حدته ما بين درجة بسيطة لا تلاحظ على شخص إلا أنه ربما يكون كبيراً بحجم ويمن وجهه في الاستطارة (شكل ٢٩) وتقدر نسبة كبريى بهجوم وفي بعض الأحيان يكون بحجم كبيرة (بعض *Males with fragile*).

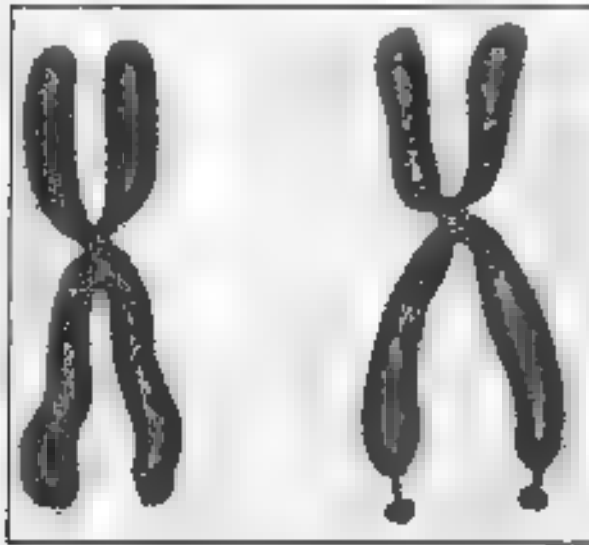
وفي بعض الحالات يكون كروموسوم *X* لديه ضعف، وهذا قد يكون ناتجاً عن طفرة في كروموسوم *X* (شكل ٣) وقد يتكرر الكروموسوم أحياناً عند موقع الخنصرة.

وقد وضعت الأبحاث الحديثة وجود جين قرب موقع جشاشه يشبه عدد مراته *triplet* ميوكلويدات معونه هي *CGG* حيث تتكرر عند هذا الموقع في الحالة السوية من ٥-١٠ مرة وتحدث طفرة في هذا الجين الذي يعرف باسم *Fragile X* (لندالة على *Fragile X-associated mental retardation*)، وفي بعض الحالات يحدث *expansion of the triplet* موجودة عند طرف هذا الجين لهذا عرضها بين ٢-١٠ وسبب ذلك زيادة تفرقة على زيادة شدة المرض مع زيادة عدد التكررات ثلاثية الميوكلويدات.



(شكل ٢٩)

المصابون بكروموسوم (X) الهش لديهم وجههم إلى الاستطارة عند صغرهم ويزداد ذلك مع تقدم العمر.



شكل ٣

كروموسوم ٤: البشر يستخدمون اثنين حيث يحتاجون
خمس، واحد قرب نهاية كل كروموسوم

ومن نلاحظ عليه أن أليه توريت، عرض كروموسوم X اليتش
وبما يصاحبه من اعراض يحتاج إلى مزيد من الدراسات العلمية.

ويجدر هنا الإشارة إلى ما يلي

= بنجوين المذكور يندخل تعرف باسم *presumable alleles* تحمل
تكرارات *CGG* بعدد أكبر من ٥٠ وأقل من ٢٠٠ وهي لا تؤثر على
حاملها (شكل منون ١٣١) ولكنها تؤثر على سبل حائلها هذه
بندخل الجينية

= حاملي الجين البديل من الذكور يورثون هذا الجين البديل
لبنسبهم مع تغير طفيف في عدد تكرارات الثلاثية *CGG*

= حاملي الجين البديل *allele* من الإناث يورثون جين المرض
FMR-1 يحملون مع زيادة كبيرة في عدد تكرارات الثلاثية *CGG*

تتراوح بين ٢٥٠ - ٤٠٠٠ (راجع شكل ملون ١٣١)

ويلاحظ أنه كلما زاد عدد تكرارات ثلاثية النيوكليوتيدات
لذكورة في الأم زادت نسبة النسل المصاب بالحالة المرضية

وفي الأمر نرى هنا تاريخ مرضي مع حالات تختلف العقلي يوصى بانكشف في الأجيال عن توجد زيادة في تكرارات التسلسل
CGG expansion of the triplet عن طريق فحص خلايا الدم *amniocentesis* ومن تؤكد من نظر التسلسل عدد بقايا تحمل تسلسله
شكوب كبيرة أن ما يوضح هذا الفحص أن عدد التكرارات لا يسمح بالتأكد بوضع مورثات المرض
وقد استطاعت شركة سيبوكتوميوجي في عام ١٩٩١ تطوير جهاز *probe* كشف عن وجود جين بديل مرضي وفي عام ١٩٩٧
استخرج علماء جامعة هيلينس الأمريكية كشف عن أن جين بديل شكوب برونيد ضروري لخلايا عصبية

٢- مرض كينيدي *Kennedy disease*

يعرف هذا المرض باسم *Spinaulthal muscular atrophy* وهو مرتبط بكروموسوم الجنس (١) ومن أعراضه ضمور وضعف
عضلات معوية بالجسم ويرتبط هذا المرض بثلاثية نيوكليوتيدات (AG) في الجين مسؤوب عن إنتاج مستقبلات لأستروجينات
في الأشخاص الطبيعي يكون متوسط تكرار هذه ثلاثية ٢١ مرة بينما في الأشخاص مصابين بهذه الحالة المرضية يرتفع التكرار
إلى ٤٠ مرة، ويحتمل هذا المرض مثالا آخر يلامس عن جراثيم التي تشبه عن نمود تكرار ثلاثية نيوكليوتيدات *expansion*
of trinucleotide repeats

٢- مرض هنتنغتون *Huntington's Disease*

يرجع هذا المرض إلى جين سائد نادر الانتشار وقد سمي باسم طبيب يعمر في نيويورك باسمه (جورج هنتنغتون) *George Huntington*
كان أول من وصف هذا المرض في بداية القرن العشرين ولا تظهر أعراض هذا المرض عادة إلا في منتصف العمر
late onset وتتميز هذه الأعراض بذهول في المفردات الذهنية يصل إلى حد الخيول *insanity* كما تصبح حركة الجسم غير مضطربة
تتميز عن كثير من الخو والقلق غير بين حتى المرضي كافي يسمى في البداية *Huntington's chorea* حيث تشير كلمة
chorea في الطب إلى نوع من اضطراب حركي اختراجه جمعية ويرجع هذا اضطراب ذهني (المعنى أو تلف بعض
خلايا عصبية) باسم خاص في صفة *chorea* وينتهي الأمر بوقوع شخص مصاب ومن شهور ما يوقع به المرض
مقتل شعبي الأمريكي *Huntington's* في ١٩٦٥ وهو شهر اعتدوا على عائلة التي يندثر فيها هذا المرض قرية في فرديلا

٢ - حمى الجلد التقرحي (Xeroderma Pigmentosum (XP)

تحدث هذه الحالة تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية حيث يرتبط جزيئ *Thymine* على سطر شريط الحمض نووي DNA مع بروتين ما يعرف باسم *Thymine dimer* (راجع الشكل ص ٥٥ ٥٧ ٤ وسكو ٥٠ بنقص الأشعة وتتشابك شبكة عن عديم الأديم بنمو من علاج التعديل الجيني في حمض DNA ويرجع الكشف عن هذه العلاقة إلى العالم جيمس كليفر James Cleaver

ويصاب بهذه الحالة ما يقارب ربع دكاهة على الحد (شملك ص ١٢٢) مع قابلية سرور نجلد *skin carcinoma* وسرطان الخلايا الصغية *melanoma* مع ظهور حنر عصبي ومحلل عظمي كذا قد يصاب لدى بعض حساسيه نجلد ولاعين صة الضوء

٢ - نقص الكبريت في الشعر *Trichothiodystrophy*

يبلغ حد مرض من صطرب في - دد بوليه حمض جينات على أقل ومعدر نجلد *nucleotide excision* وهو مدعمة *base excision* على سطر مدود في نقص مالم وسعر ابرص بكو حشره *leukemia* ولا يحتوى على انقد اطيبي من تضرر بظهور وف يند الشعر طبيبي في مدمين *leukemia* ولا مد سرة مد بعضي من بطة نمو واشيحوحة مبكرة (شكل ملون ١٢٣) والقزرة والخلف اقملي وتنتهي حياته مبكر

حادى عشر : أمراض وراثية ترجع إلى خلل في المادة الوراثية للميتوكوندريا

١ - مرض (ليبر) الوراثة للعصب البصري

Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)

سبب هذا مرض نقص حيث يدمر عصب البصري ما بين شهر ١٥ - ٣٥ سنة وندكور مصابون لا يورثون المرض إلى سلبهم فالتوريث دائما عن طريق الأم المصابة

وفي عام ١٩٨٨ اكتشف العلم - وجلاس ولاير Douglas Wallace ورملاؤه مرض بروجع في طفرة في زوج القواعد النيروجينية رقم ٧٧٨ في حمض DNA بالميتوكوندريا (شكر ص ١٣٤) مد يؤثر على إحدى نوحات التي تكون مركب *L* في سلسلة نقل الإلكترونات (المدمية بمركب *NADH*) حيث يوجد الحمض الأميني *Arginine* بدلا من الحمض الأميني *Glutamine* ويؤدي إلى هذه الطفرة نصف هذه حالات مرض *LHON*

وهذا يعني : طفرات تحدث في DNA بالميتوكوندريا ويسبب مرض *LHON* عيب اقملي يؤثر في وحدات أخرى من المركب *L* الذي سبقت الإشارة إليه ويتبع هان الممرات عند مدمين (١٩٨٤ - ١٩٨٦) مد الصفة الثالثة فهي تحدث عند موقع (١٩٨٤) وينتج عن *metachromic* الذي يعتبر جزء من مركب *L* في سلسلة نقل الإلكترونات وهناك طفرة حاسمة تحدث عند القاعدة النيروجينية رقم ١١٥٩ في DNA بالميتوكوندريا تؤثر في إحدى نوحات التي تكون مركب *L* وقد سبب مرض *LHON* أو حالة مرضية أخرى تصيب العضلات

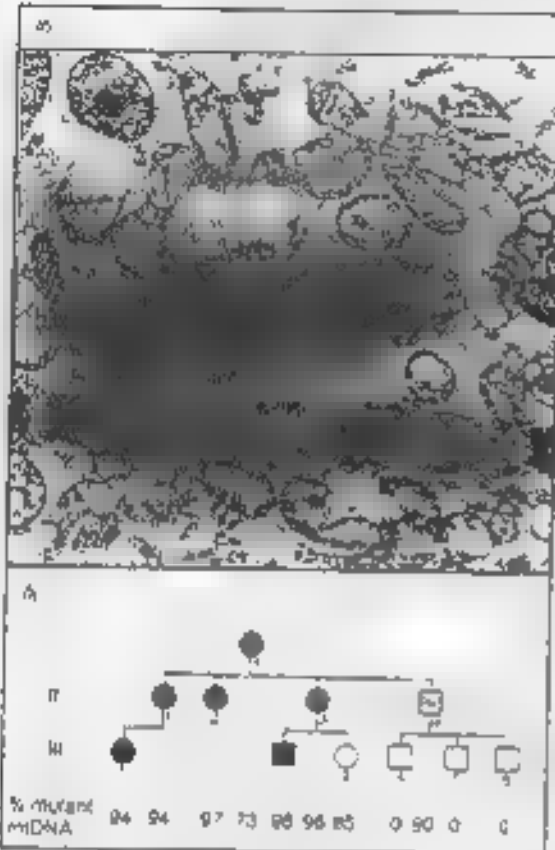
ويؤثر هذه الطفرات بالسلب على اقملي الميتوكوندريا بخلافه مد يكون *L* (نجلد مدمين مشكك كبير على هذه بطقة ويمتلي الأمر بتدمير العصب البصري وسدود اقملي

ومن يجديو بالذكر ان الفرق يربح ميتوكوندريا ندمية به من - دة حيث - اقملي يربح هي التي تحوى على الميتوكوندريا وليس راس الخيو - سوز التي تدعى نيويصة عند حدوث الإحصاب ومن هه فتر شريط يربح عن طريق - دة وتوجد الميتوكوندريا بالآلاف في نيويصة وق يقدر مرض - دة يقدر بعدد اقملي اعداد ميتوكوندريا التي بعض الطفرات فضلا على هه ان بعض الاعتقاد بمشاركة طرفي أخرى غير معلومة على وجه الدقة تمتد على طيف عرض

٢٠ مرض التقلصات العصبية الصرعية ونسخت الألياف العصبية النجمية

Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibre Disease (MERRF):

يعاني مريض هذا من تقلصات في العضلات وخدوش تسببت صرغية وضعف في العضلات وضعف في القلب يمكن نقلها عن بعض بناتها بانسج. وعند صباغها لألياف العصبية الألياف النجمية + قايه. ويحدث شكلا اسفله ويلاحظ هذا ان وراثه مرض تكون عن طريق لام فقط وور الوجدن لا يورث مرض نفسه



شكل ٣٠

مرض الوراثة MERRF

تمثل صورة بالمجهر الإلكتروني للميتوكوندريا
موجودة في الألياف العصبية للمصابين
بمواجهة الدخيل للميتوكوندريا. هناك كما
تظهر تراكمات فيه بلورية متعددة يدخلها
نخس خفيفة مثلثة لتورب مرض MERRF يوجد
شدة للعائلة اعرضه مع زيادة بسجة حمض
DNA لدى اصحابه بطور

وهناك اختلاف واسع للمدى بين الأفراد المصابين من حيث شدة
عراض المرض كما يلاحظ اختلاف اعفاء الجسم من حيث شدة تآثره
بمرض من فرد لآخر، وكذلك في عمره

ويرجع هذا المرض إلى عطف في الميتوكوندريا مسببه حدوث طفرة
في حمض DNA بها في أحد الجينات المسئولة عن تكوين حمض
DNA الذي يلعب دورا في بناء للركبين أرقام 14/17 الواقعين في
القناة الداخلي للميتوكوندريا، والداخلين في سلسلة نقل الإلكترونات
Electron transfer chain. ومؤدي ذلك إلى نقص الطاقة الناتجة من
الميتوكوندريا والتي تحتاجها الخلية وتتكافى المشكلة بدرجة أكبر في
الخلايا العصبية والخللا المسببة التي تحتاج بطبيعة عملها إلى كميات
كبيرة من الطاقة

ويوضح بما سبق ان مصدر المشكلة هو الميتوكوندريا فهو السوية التي
يرثها الفرد عن طريق بويضة الأم، حيث إن راسي العدول انوى للأب
وإلى يخصب البويضة لا يحتوي على ميتوكوندريا

وبما ان الميتوكوندريا تنوع عشوائيا بين الخلايا ثم سميت
لأنهم يحوي مصاحب تكوين مسجه تحوير في خلايا لأعضاء
مختلفة بخلاف عن مصاب فهم تحويره من ميتوكوندريا مصابه بتأثيره
ساده نذكر

ويوضح (شكل 128) واحدة من ميتوكوندريا المصاب وقد تكون به
ما يعرف باسم منظومة الشبه البلورية pericrystalline array. كما يلاحظ
تعبس الجوجر ندخية للميتوكوندريا كما يوضح الشكل خريطة عامة
خاصة بتورب هذا مرض

ثاني عشر الأمراض السرطانية والفقر في المادة الوراثية

وضوح فيما سبق أمثلة لأمر عن وراثية مصيب الاستر يفسح كر منها
عمر معين في مادة نووية كى يحدث طفرة بقطعة Point mutation
و تصحيح بجيب Gene Amplification و الامت Translocation
و غير ذلك ويوضح الجدول الآتي عن بعض مبرصات و تصحيح
بحدث تغيرت معينة في الجينات و تكرر مبرصات

Representative Oncogenes of Human Tumours

Oncogene	Type of cancer	Activation mechanism
<i>abl</i>	Chronic myelogenous leukemia acute lymphocytic leukemia	Translocation
<i>bcl-2</i>	Follicular B-cell lymphoma	Translocation
<i>ELA-pbx</i>	Acute lymphocytic leukemia	Translocation
<i>erbB-2</i>	Breast and ovarian carcinomas	Amplification
<i>gip</i>	Adrenal cortical and ovarian carcinomas	Point mutation
<i>gfi</i>	Glioblastoma	Amplification
<i>gsp</i>	Pituitary and thyroid tumours	Point mutation
<i>hcl-1</i>	Acute T-cell leukemia	Translocation
<i>lyl</i>	Acute T-cell leukemia	Translocation
<i>c-myc</i>	Burkitt's lymphoma	Translocation
<i>c-myc</i>	Breast and lung carcinomas	Amplification
<i>L-myc</i>	Lung carcinoma	Amplification
<i>N-myc</i>	Neuroblastoma, lung carcinoma	Amplification
<i>PML/RARα</i>	Acute promyelocytic leukemia	Translocation
<i>PRAD</i>	Parathyroid adenoma	Translocation
<i>PRAD₁</i>	Breast carcinoma	Amplification
<i>rasH</i>	Thyroid carcinoma	Point mutation
<i>rasK</i>	Colon, lung pancreatic, and thyroid carcinomas	Point mutation
<i>rasN</i>	Acute myelogenous and lymphocytic leukemias, thyroid carcinoma	Point mutation
<i>ret</i>	Thyroid carcinoma	DNA rearrangement

Some malignancies associated with specific chromosomal rearrangements.

chromosomal rearrangements	Disease
del(1)(p32-36)	Neuroblastoma
t(1,3)(p36;q21)	Acute non-lymphocytic leukaemia (ANLL)
del(1)(p12-p22)	Malignant melanoma
t(9)(q23;p13.3)	Acute lymphatic leukaemia (ALL)
t(2;8)(p12;q24)	Burkitt lymphoma (BL)
t(2;11)(p21;q23)	ANLL, myelodysplasia (MD)
del(3)(p14;p23)	Bronchial carcinoma
t(3;8)(p21;q12)	Mixed tumour of parotid
t(4;1)(p2;q23)	ALL
i(5p)	Bladder carcinoma
i(6p)	Malignant melanoma, retinoblastoma
t(6;9)(p23;q24)	ANLL
t(6;4)(q21;q24)	Ovarian carcinoma
del(7)(q22;q36)	ANLL, MD
t(8;4)(p24;q32.3)	BL, ALL-L3
t(8;21)(q22;q22)	ANLL-M2
t(8;22)(q24;q11)	BL, ALL-L3
t(9;1)(p2;q23)	ANLL-M4, ANLL-M5
t(9;22)(p34;q11)	Chronic myeloid leukaemia (CML), ALL, ANLL
del(11)(p13)	Wilms tumour
t(11;17)(q23;q25)	ANLL-M4, ANLL-M5
t(11;19)(q23;p13)	ANLL
t(1,22)(q24;q12)	Ewing sarcoma
t(1,2p)	Testicular carcinoma
del(12)(p11-p13)	ANLL
del(13)(q1.4)	Retinoblastoma
t(4;8)(q32.3;q21.3)	Malignant lymphoma (ML)
inv(4)(q1-q32)	T-cell chronic lymphocytic leukaemia (CLL)
del(14)(q22;q24)	B-cell CLL
t(5;7)(q22;q21)	ANLL-M3
inv(16)(p13;q22)	ANLL-M4EO
del(16)(q22)	ANLL-M4EO
q17q	CML, ANLL, M1
del(20)(q11)	Polycythaemia vera, MD, ANLL
del(22)(q11)	Meningioma, glioma

del = deletion

t = translocation

i = isochromosome

inv = inversion

Classification of RNA viruses and their diseases

Family	Viruses	Diseases
Orthomyxoviruses	influenza	influenza
Paramyxoviruses	Parainfluenza, Respiratory syncytial Measles mumps	respiratory infection Measles mumps
Coronaviruses	Coronavirus	respiratory infection
Rhabdoviruses	rabies	rabies
Picornaviruses	enteroviruses rhinoviruses hepatitis A	Meningitis, paralysis colds hepatitis
Caliciviruses	Norwalk virus	gastroenteritis
Togaviruses	Alphaviruses (Group A arboviruses) rubivirus	encephalitis and haemorrhagic fevers rubella
Flaviviruses	Flaviviruses (Group B arboviruses)	encephalitis and haemorrhagic fevers
Bunyaviruses	some arboviruses hantavirus	encephalitis and haemorrhagic fevers fever renal involvement
Reoviruses	rotavirus	gastroenteritis
Arenaviruses	lymphocytic choriomeningitis, Junin, Machupo viruses Lassa virus	Meningitis haemorrhagic fevers
Retroviruses	HTLV I, II HIV 1, 2	T-cell leukaemia- lymphoma, paresis AIDS
Filoviruses	Marsburg virus Ebola virus	Marsburg disease Ebola haemorrhagic fever

وكان يدرس *Ellerman and Bang* قد أوضح في عام 1912 أن مرض *erythroid leukaemia* يمكن أن ينتقل في الدجاج عن طريق رشهم حال من بخاخ *cell-free filtrate* وقد أصبح في ذلك الوقت يمكن معزى هذه العدوى خاصة أن ذلك المرض لم يكن معروفا أنه ينتج من السرطان وفي سنة 1911-1912 أوضح أنما تشيخ *Peyton Rous* أن مستخلص من ورم في دجاج *Plymouth Rock* إذا نقل في دجاج سليم لم يولد دجاج سليم بل ورم جديد كما أوضح العالم بنتر *Birtner* أن هناك ما سمي عامل اللبن *milk factor* في بين سلالة معينة من بقر يمكن أن يسبب سرطان الثدي بغير أن نبي تتعدى على بين الأنواع. وأوضح دراسات العديد لثلاثة *R. Dulbecco, D. Baltimore, H. Temin* يمكن أن فيروسات مسرطنة مع حمض *DNA* بالإناء وحسنه في عام 1970 على جائزة نوبل.

وقد أصبحت هذه الجواب واضح سبب مجتمعة من فيروسات معينة يمكن أن تسبب مرض السرطان وكيف تؤثر هذه الفيروسات على الحمض النووي. سحبه مضيق ون السبب هي ظهور الأورام في التجارب المسبقة يرجع إلى أنما فيروس مسرطنة من فرد مريض إلى فرد سليم.

ويوضح الجدول الآتي بعض فيروسات التي مسجلة مسرطنة في الثدييات والطيور والتمردة ويوضح هذا الجدول الأساس الذي تعتمد عليه تسمية الجين السرطاني *Oncogene* بواقع ثلاثة حروف

Some transforming retroviruses, the species affected, the tumour formed and the oncogene responsible

Virus	Species	Virus induced tumour	Oncogene
Rous sarcoma	Chicken	Sarcoma	<i>src</i>
Avian erythroblastosis	Chicken	erythroleukaemia	<i>erb-B</i>
Avian myeloblastosis	Chicken	Myeloblastic leukaemia	<i>myb</i>
Avian erythroblastosis	Chicken	Myelocytoma sarcoma	<i>myc</i>
Abelson leukaemia	Mouse	Pre-B cell leukaemia	<i>abl</i>
Friend murine leukaemia virus	Mouse	lymphoma	<i>fms</i>
Moloney murine sarcoma	Mouse	sarcoma	<i>msv</i>
Harvey murine sarcoma	Rat	sarcoma	<i>Ha-ras</i>
Kirsten murine sarcoma	Rat	sarcoma	<i>K-ras</i>
Simian sarcoma	Monkey	sarcoma	<i>sv</i>

ويوضح الجدول الآتي مجموعة من فيروسات الحمض النووي DNA والسرطانات التي يحدثها في الإنسان

Human DNA viruses implicated in carcinogenesis

Virus family	Type	Tumour
Papovae	Papilloma (HPV)	Warts (plantar & genital), urogenital cancers (cervical, vulvar & penile), skin cancer
Herpes	Epstein-Barr (EBV) Cytomegalovirus (CMV)	Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, lymphomas in immunocompromised hosts, Kaposi's sarcoma
Hepadna	Hepatitis B (HBV)	Hepatocellular carcinoma

ويوضح الجدول الآتي مجموعة من فيروسات الحمض النووي DNA والسرطانات التي تحدثها في الثدييات والطيور والتمردة

والإنسان

Oncogenic retroviruses, their hosts and associated tumours

Host	Virus	Tumour/disease
Chickens	Rous sarcoma virus Avian leukaemia virus	Sarcoma Avian leukaemia
Mice	Murine sarcoma virus Murine leukaemia virus Mouse mammary tumour virus	Sarcoma Leukaemia Breast cancer
Primates	Simian sarcoma virus Gibbon ape leukaemia virus	Sarcoma leukaemia
Humans	Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV-1) Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)	T-cell leukaemia Kaposi's sarcoma

رابع عشر الوراثة والاستجابة للعقاقير *Pharmacogenetics*

يرجع الفضل في ابتكار *hydrogen peroxide* بمعنى العلاقة بين الخدش نوايد ويعطى الاستجابة لتعاقير في العالم *Vogel* الذي استخدمه لأول مرة في عام 1909 يلا أن أنور، لاحظ هذا. لا بد من هو طبيب الأنف والحنجرة *orhinolaryngologist* الياباني عام ١٩٠٦ عندما كان يمانع من هذه المادة ١٦ عام وقتها يصيبه نخر في استخدام فورد وكسيج الهيدروجين *hydrogen peroxide* ولاختلاط الجرح ببول من مسو. وعدم ممانعة تقليم يده تعالى حكس اعماء واستمع هذا الطبيب الياباني ر. خلايا دم الحمر + بعدد نظفه يعود امره كاسيد *catalse* انشق يده بتكسير مركب هـ او كسيج الهيدروجين في ماء ونفسه بعد تقاعدت الأوكسيجين وفقا للمعادلة



همی عیاب مریم کائناتیں نظر ہوو اوکسیج پہنچرہ جیسی شے حالتہ ویوکیج الیہوجیویہیں یز مرکب *methanocroglotin* دانیس
نیویں ووصحت ندر سبب اضافہ صیلاہ ہد بتفسیر وسیعہ تدر بہ مرضیہ یحسب عیاب لک دانیس *acids* کہ عرف ایہا
ترجمہ الی جین بتقم یقم علی کروموسوم جسمی *autonomous reproductive trait*

وفي هذا حرج وجد ان تعذر (بروبريد *isobutyl*) الذي يستخدم لعلاج القترن *rubertukous* بحنف الاسجابة به بين افره اعتمادا على صبيب جبهيه فقد عفا، يقتصر من الأمثلة الى الدم حيث يرتفع مسواه وقد يمكن تصفيف افره في مجموعتين هي المجموعة الاولى التي يعرفو بدهيه *Acetylcholinesterase* يتم تثبيط انفعال بصرشه ثم حرجه من الجسم ويوصف هؤلاء باسم *rapid responders* ويسبب دلت لهم عوارضا جانبية مثل آلامهيب *polyneuritis* و عوارضا مرضيه اخرى تشبه تلك الخاصة بمرغون نوبس *Acetylcholinesterase* . وهؤلاء يوجد بدهيه بغير تشخيص بصرية مبروجه وهو ايضا يقع على كروموسوم جنسي *autosomal*

ويتم تشييد نفقار عن طريق حافة مجسوده سمير. به عهد بحرف باسم ١٥٧٧/١٥٧٨ وفقا للمعادن الآتية



كذلك نجد استجابات مختلفة بالمسح في بعض (ساكسيفير كوير) *Saxifraga* لدى يسلمهم في بعضيات نجر حبة طيعة
بعض على رتقاء بعضات *musculus retractor* لفترة قصيرة وبكمية نريم في بلارم دم يعرف باسم *pseudocholinesterase*.
الامه في بعض الأشخاص يغت وجود هذا الإنزيم مما يجعل الشخص مـ أنقر في الدم يتم بمعدل بطيء، وهذا يطين من فترة
الارتقاء الممتد مما هو في الحالة النسوية مما يحتم استخفاف التنفس الصناعي لمدة أطول عند التعامل مع هؤلاء الأفراد وقد
يتعب هذا الإنزيم كلية في بعض الأفراد عندما يوجد الجين المفتوح بصورة متواجدة

وفي حالة تضرر البرماتيك *Pentamidine* نستعمله علاج مرضى ملاريا وخضابه يودي في بعض الافراد إلى تسبب خلل في
دمهم وذلكة بول البولي حمض به يصبح سوداوي وسحقن نسبة عيموجونيون لديهم ويصاب بمرض يرفان *jaundice*
وتراجع هذه الحالة بوقف برم *glucose-6-phosphate dehydrogenase* وجين هـ لا يريم منتج ويقع على الكروموسوم (X)
ويودي نقص هذا الإنزيم لدى هؤلاء الافراد إلى المشاكل نفسها في حالة ماوول الفول *G6PD* كما ان وتعرف الحالة المرضية
باسم *G6PD* وتحدث بعد تحط عقاقير *Phenacetin, Nitrofurantoin, Sulphonamides*

كذلك يوجد سحابة بحثية تدعى "أر د غيد" يتناولون فيها في هذا المجال عدة أكتيفيتات تتحول إلى مركب سيديلازيم *acetylcholine* في سكتة دماغية *stroke* أو *stroke-like disorder* لم يجرى الكثير الأبحاث فيها يستخدم مزيج *acetylcholine dehydrogenase (AChDH)* وهذه المادة *Acetylcholine* مرادف لدرجتها الجزيئية *Acetylcholine* يوجد في بكتيريا سيديلازيم الحية والتي هي *AChDH* يوجد في سيديلازيم وفي شقوق عدة أخرى بعض ذلك في بعض البكتيريا غيرية مثل سكان السرد لأقصى الاستيعاب. هناك مركب آخر هو *Acetylcholine* حيث يكون حجمه بدرجة *flushing* من صغر مظهره عند تفاعله الكحولي وفي سكتة دماغية على غدة سيديلازيم بعد منعته بمصدر الكحول في هؤلاء كدواء. يوجد مسجلات مختلفة بين أفراد المجتمع على غدة سيديلازيم *Phenothiazine* يستخدم في علاج الصداع *hypertension* و *arthritis* ومع *acetylcholine* يستخدم في علاج الصداع *hypertension*.

خامس عشر: الوراثة والاستجابة معوثرات الـ *Leptocytis*

يرجع البعض في سكتة دماغية *stroke* بمعنى علاقة بين جين معين في وراثته استجابة معوثرات بيئية مختلفة إلى العالم *Brown* الذي استخدمه لأول مرة في عام 1971 ويتعرض الإنسان كثير من معوثرات بيئية تتسبب في وقتها هذه الجينات في الإصابة بالأمراض والخصائص مثل الحساسية أو الأنظمة أو البروجينية المتعددة وجميعها في هذا المجال هو *Leptocytis* يوجد مورثات مختلفة في بعض الأعينات في هذا المجال. في هذا المجال يوجد جين في *Leptocytis* حيث يمكنه من أن يغير في إنتاج البروتينات لأمره للتفاعل مع مؤثر بيئي معين وهذا يتعاقب تأثير هذا المؤثر البيئي والجدول الآتي يوضح أمثلة لذلك:

Ecogenetics genetic variation in susceptibility to environmental agents

Environmental agent	Genetic susceptibility	Disease
Light	fair complexion	skin cancer
Drugs		
Foods		
fat	hypercholesterolemia	atherosclerosis
fava beans	G6PD deficiency	favism
gluten	gluten sensitivity	celiac disease
salt	Na-K pump defective	hypertension
milk	lactase deficiency	lactose intolerance
alcohol	atypical ADH	alcoholism
oxalates	hyperoxaluria	renal stones
fortified flour	haemochromatosis	iron overload
Inhalants		
dust	α_1 -antitrypsin deficiency	emphysema
smoking	AHH inducibility	lung cancer
Allergens	atopy	asthma
Intake errors		
	defective immunity	diabetes mellitus
		hypertension

سائس عشر: أمراض وراثية أخرى

١- مرض الزهايمر *Alzheimer disease*

اكتشف هذا المرض طبيب ألماني يدعى (ألويس بيهيمس) *Alot Alzheimer* في عام ١٩٠٦ وذلك عند فحص حالة مريضة تدعى *D. Auguste* ويعاني المصاب بهذا المرض من فقد الذاكرة *dementia* بشكل متعاظم به يفقد التواصل مع الآخرين ويؤثر بالسلب على مسار حياته وهناك بعض انتشار على أن حيث حالاته نادرة وهذا ما يعرف باسم *Familial Alzheimer's disease* (*FAD*) ومن شواهد هذا المرض ترمب فيه ابيوية قسيرة بالخلايا العصبية يعرف باسم *Amyloid-β peptide (Aβ)* خارج الخلايا العصبية نتيجة عن تكسر مركب *ابو* يعرف باسم *β-amyloid precursor protein (APP)* وقد وضحت الدراسات العصبية أن أحد جزر هذا المرض يرجع إلى طفرة موروثة إلى جين *Presenilin* بشكل مستقل عن الجيني *receptor* يرتبط بحويصلات جهاز جولجي

وفي عام ٩٩ كشف علماء مسكني سان جير *St Mary's Hospital* بجامعة لندن أن الجين *APP* هو المسئول عن هذا المرض وهو يلق على الكروموسوم رقم (٢١) وهو جين موروثة وسرعان ما كشف العلماء عن أن الجين *Presenilin-1 (P1)* والجين *Presenilin-2 (P2)* خلف الإصابة بمرض *APP* والجين الأول يقع على الكروموسوم رقم (١٤)، والجين الثاني يقع على الكروموسوم رقم (١)

وقد أوضح الدراسات العصبية أن جين *APP* هو المسئول عن حالات هذا المرض هو *Apolipoprotein E-ε4* الجين *APP* الذي يقع على الكروموسوم رقم (٢١) وقد كشفه علماء بيولوجيا في جامعة ديون *Duke University* بقيادة (ألان روس) *Allen Roses*

وتنوب بعض الدراسات أن بروتين يعرف باسم *tau* يفرز إلى الخلية المضطربة لأميبيدات لتفكيكه *microtubules* في محور الخلايا العصبية هذا يعرف باسم *tau* ويرتبط بروتين *tau* في تشكر عصبية يمنعها بمرض عيسى بعض المختصين في الأمر من العصبية يعتمدون على فيروس يفت خلف الإصابة بمرض ولا راب العلماء بعدون كشف لأسرار وراء الإصابة بمرض *tau* الذي قد أصاب رئيس أميركي لأسبق روبرالد ريجان صاحب حزب النجوم والذي قضى على الاتحاد السوفيتي بلا حرب

٢- مرض التليف الحويصلي *Cystic Fibrosis*

مر عراقي هذا المرض تكون كميات كبيرة من اللعاب عالي اللزوجة في الرئتين ويسبب ذلك صعوبة في التنفس وسعالا شديدا، كما تصاب الرئتان بتهتكها المرض وبالتهاب رئوي. كذلك يتراكم اللعاب عالي اللزوجة في القناة الهضمية والبنكرياس مما يؤدي إلى مشاكل في هضم الغذاء. كما تزداد ملوحة العرق وكثيرا ما يحدث التمسك في القنوات التناسلية مما يؤدي إلى ألم. ويمكن تحقيق لأمر من عن طريق علاج صمغي يساعد على سحب المخاط من قنوات عصبية وإعطاء مدين عن مزيجات الببترياس وكذا باستخدام نصارت بحبيوية وفي بعض الأحيان ببيوت أصاب بمرض وهو في حوالى من الثلاثين عاما

ويمكن التعرف إلى وجود الحالة في الأجنة عن طريق عيسى *Amniocentesis & Chronic Villus Sampling* اللتين سيشار إليهما في فصل سابع ويلاحظ أن عشاء الكوريون يتكون قبل أسابيع مما يعطى عنه *Chronic Villus Sampling* ميزة استحداثها في مرحلة مبكرة من التكوين جنسي. محصور هو لأهمية هو *isozymes of alkaline phosphatase & gamma glutamyl transpeptidase*

وفي عام ١٩٨٩ تمكن كل من *Frank Collins* من جامعة ميشيغان و *Lup-Chue Tsu* من مستشفى نورثو لامراض الأطفال من تحديد موقع الجين المسئول عن المرض. حيث وجد أنه يقع على الذراع الطويلة للكروموسوم رقم (٧)، وبالمحدد في موقع

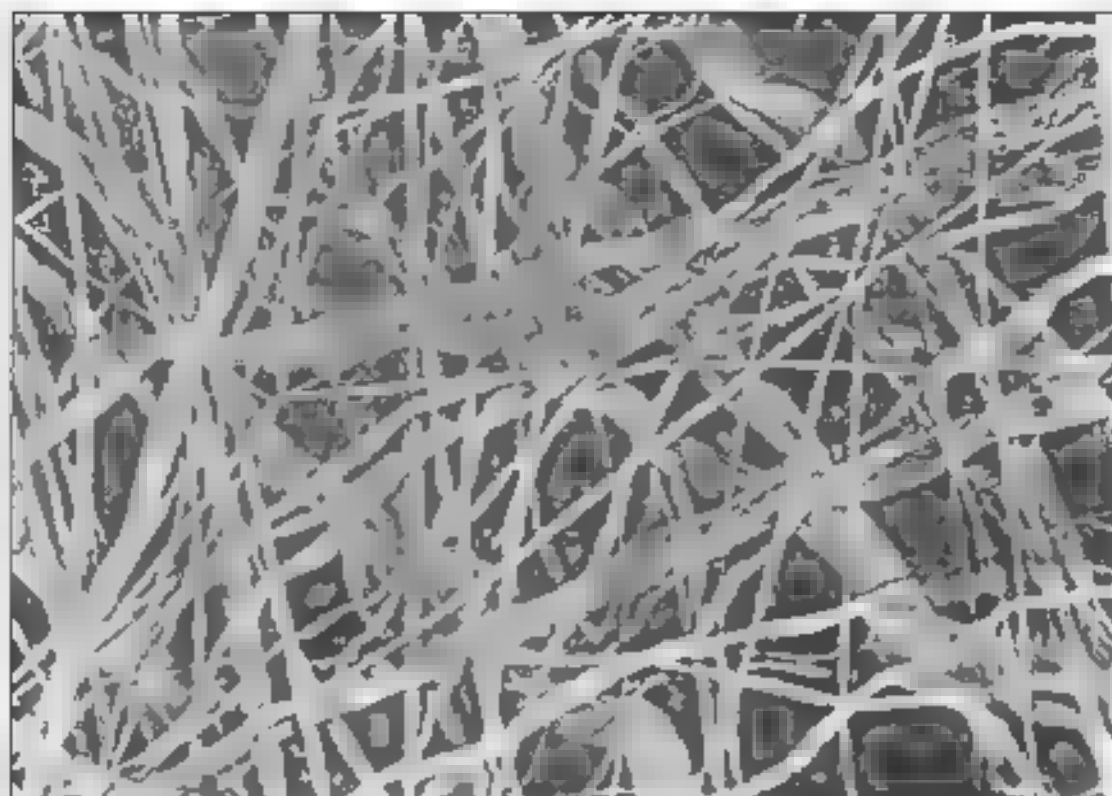
١٩٨١ وقد تم في هذا العام إجراء تجارب مهمة في هذا المجال. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن قنوات الكالسيوم (Calcium channels) في جدار الخلية هي مسؤولة عن تنظيم دخول الكالسيوم إلى الخلية. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن قنوات الكالسيوم (Calcium channels) في جدار الخلية هي مسؤولة عن تنظيم دخول الكالسيوم إلى الخلية. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن قنوات الكالسيوم (Calcium channels) في جدار الخلية هي مسؤولة عن تنظيم دخول الكالسيوم إلى الخلية.

٣ - الأعراس الوراثية للكلاب،

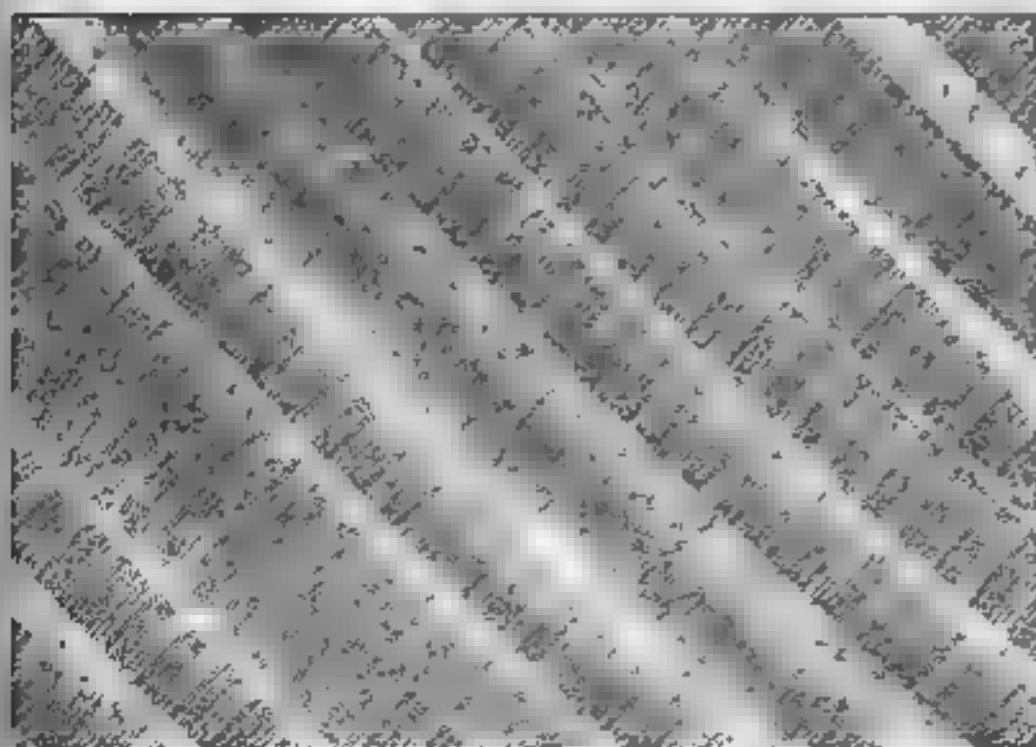
وبسوء حرر انكولاجين وبعطى حرر رهم لاتيپ سدانه عليه منس 17. 11. 1971 وبعك كفت تصويب درجه بعضى بداء هذه الطور إلى حد كبير

ویوسج شکر 2۰: انہاف کولاجین (Collagen Fibers) کسی مدغم عضلہ کے پتہ ہندی پر مدد الامدادہ و تکیوں کے بیچہ میں بیہات
Fibrils کے قبوہ بانجھور الیکٹروسی (شکل 1) ویوضیح شکر 1۴: جھوہ تکیوں بیہات کولاجین لقی تہہ د جہر انقبیہ
وتواصل خارج انقبیہ

وهذا المبدأ من المفاهيم التي تصيب الجينات المستولة عن تكوين الكلاجين، ومعنى هذه المصطلحات في مكان صحيح نظر الجدول،



شك ٤
صورة المجهر الإلكتروني
التي تظهر
بنية المادة



شك ٥
صورة المجهر الإلكتروني
التي تظهر
بنية المادة

INTRACELLULAR

7 Packaging of the product for exocytosis



6 Generation of procollagen triple helix and transport to the Golgi cisternae



5 Glycosylation of specific hydroxylysine residues



4 Cleavage of signal peptide. Hydroxylation of proline and lysine during entry into cisternae



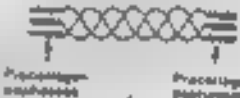
3 Synthesis of alpha chains with propeptides on ribosomes

2 Formation m-RNA for each type of α -chain

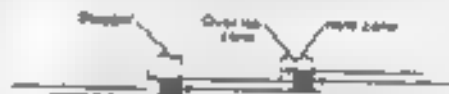
Uptake of proline, lysine, other amino acids

EXTRA-CELLULAR

8 Procollagen peptidases cleave off propeptides to form tropocollagen



10 Molecules polymerize staggered one fifth their length with a gap between the C-terminal of one and N-terminal of the next



11 Negatively stained collagen fibril. Dark bands correspond to hole-zones. Light bands, zones of complete overlap



(استشر ٤٢)

يسمى بوضع جزيئات هيالين
خلفية للهيالين Fibroblasts
هيالين مكونة الليف
الكولاجين ثم ما يستخرج
ذلك من طبقات خارج
الهيالين مستطير فيها
تكونت التي الفرع
تخفي في بناء هيالين
تكونا جزيئات

Collagen Disorders

Disorder	Defect	Signs and Symptoms
Alport syndrome	Allopathic type - collagen interferes with renal boundaries	Uraemia and inflamed kidneys
Aortic aneurysm	Misense mutation substitutes arg for gly in alpha 1(I) chain	
Chondrodysplasia	Deletion - insertion in collagen repeat sequence with bulky amino acids	Shortened growth, deformed bones
Dystrophic epidermolysis bullosa	Major - fibrous chain disorder mis - sense	Skin blisters in air - touch
Ehlers-Danlos syndrome	break down of ascorbic acid and removal of well - branched amino acids, deletions or repetitive extensions disrupt intrachain splicing	Skin is easily scarred skin lax joints
Osteoarthritis	Misense mutation substitutes cyst for arg in alpha 1(I) chain	Painful joints
Osteogenesis imperfecta type I	Inactivation of a allele reduces collagen triple helices by 50%	Easily broken bones, blue eye whites, deafness
Siekler syndrome	Nonsense mutations in procollagen	Severe degeneration of vitreous body and



شكل 14

مرحلة مرض Ehlers-Danlos يكون الجلد عالي مرونة وله قشيرة كبيرة تشبه hyperplasia

ويوضح كل من (الشكل الملون 144 والشكل 144) شطحا مصابا بمرض (إيلرز دانلوس) *Ehlers Danlos Syndrome* الناتج عن طفرة حمون بون قطع الأطراف المفككة وغير المنتظمة من جزيئات التروبوكولاجين، ويؤدي هذا إلى عدم انتظام جزيئات التروبوكولاجين وعن النسق النسوي. وبذلك يفقد الكولاجين قدرته على مقاومة الشد *tensile strength* ويصبح مغروف للتمدد والالتصاق *too stretchy*

6. التصلب الجانبي الضموري للعصلات

Amiotrophic Lateral Sclerosis (ALS):

في هذا المرض تظهر دلائر بحس عنى خلال العصبية حركية في مخ وحين التنوكى ويستتبع ذلك ضعف وشلل فى العضلات وتظهر هذه الأعراض عادة في الأعمار ما بين 30 - 60 عاماً ويمنهى الأمر بوفاة مريض بعد 3 - 5 سنوات من ظهور الأعراض مرضية

ويرجع (بعض) حالات هذا المرض إلى أسباب وراثية حيث تم التعرف على عام 1993 إلى الجين الذى يسبب هذا المرض فى هذه الحالات وذلك على يد فريق من 31 عالما من أربع دول بقيادة العالم روبرت براون *Robert Brown* من المستشفى العام فى ماساشوسيتس وروبرت هورفيتز *Robert Horvitz* فى معهد ماسشوسيتس للتكنولوجيا *MIT*، بالولايات المتحدة الأمريكية حيث أوضحوا أن الجين يقع على كروموسوم 5 (1993). من أى عدد من تعديلات الجين قد تصيبه يصيب ظهور المرض مرضية لتي جعلت فى عذاب الربيدات *Superoxide dismutases* على تسببت عنى بحقيقة الجسم من تشبع بالحرارة *Free radicals* ويؤدي غياب (أو غياب نسبه) أو زيادة تركيزه إلى حدوث موت عنى بالحدوث عصبية وموتة الشلل بالحدوث



وتنتج الشوارد الحرة تلقائيا من خلال العمليات الحيدية والتأكسدية بالجسم ولا بد نسبيا تحت تأثير مؤثرات بيئية مثل الإشعاع أو بعض الكيمويات على خلايا الجسم. وتتميز هذه الشوارد بحركة وجودها فى مستوى فى هذا الحد على التكرور

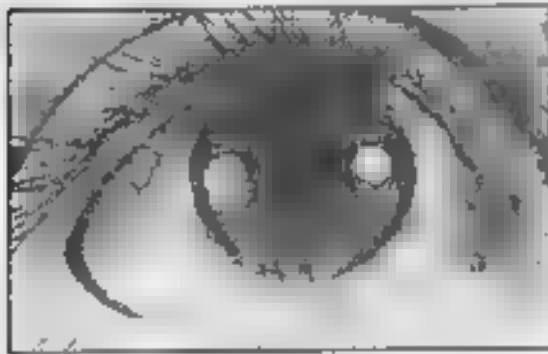
فردى *single-unpaired*، وقد فهو تكون غير مستقرة *unstable* وشبهه كيميائية *reactive* وذلك في سلاسل من التفاعلات الكيميائية مع مكونات الخلايا من الأحماض النووية أو المكونات البروتينية والكربوهيدرات. فيه ونسبته في الأغشية الحيوية مع يسيد العنيد من على الأصغر ب. حتى، كذا، هذه التفاعلات تسبب تدمير سريع من سلاسل د. نحو.

٥ - الذئبة الحمراء *Systemic Lupus Erythematosus*

يرجع هذا مرض إلى إنتاج خلايا مناعية لأجسام مضادة *autoantibodies* ضد أنسجة الجسم نفسه. ويعني ذلك قد تحدث أجسامه خلايا الشخص نفسه وما تحويه من خضف *DNA* ومستويات وهرمونات غير مستوية، وتشكل هذه الأجسام المضادة مع هذه المنتجات ما يعرف باسم "مضاد مضاد" *immune complex*، ويسبب ترسب هذه المضاد في أماكن مختلفة من أعضاء الجسم خاصة الكلى حيث يصبح الفرد مهددا بالفشل الكلوي.

ومن بواضح أن إنتاج الخلايا المناعية هذه لأجسام مضادة على تعدد قد مكونات جسم الفرد ذاته يرجع إلى خلل في بناء الجهاز المناعي. إلا أن مضاد يتم إنتاجه بعد تدمير هيكله من الجسم ويحدث لتدمير من مرض من أمراض المناعة الذاتية. بل لاكتساب وتلب إلى تشبه جهاز مناعي وهو "الجهاز المناعي" من عدد مضاد بعد تعرض من الآلات إلى هجوم جسمه أصغر لصديق به من الذكور.

٦ - احتلال الحركة وتعدد الاوعية الدموية *Atasia telangiectasis*



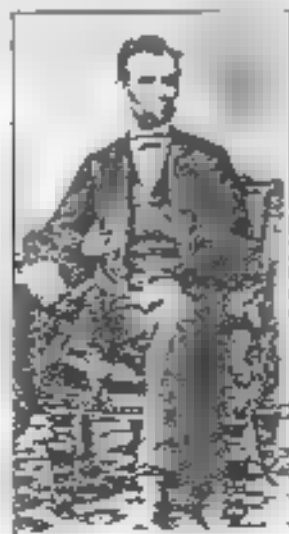
الشكل ٤

مرض من أمراض جراثيم *Atasia telangiectasis* الذي تشبه تشبه - مرضه في يوس الوجه عند - طفلة

يعتبر هذا المرض إلى جين متنح يقع على أحد الكروموسومات الجسمية *autosomal recessive*، وتظهر أعراضه على الأطفال في صورة عدم التوازن حركي يعزى إلى الخفيف *cerebellar atasia* كما تصاب الشعيرات الدموية في يفاض العين *conjunctiva* بالتمدد (شكل ١٤٦) وكذا تلك الموجودة بالأنف والوجه *oculofacial telangiectasis*، فضلا عن قابلية كبيرة للاسراع الميكروبية خاصة تلك التي تصيب الرئتين ومن أهم الدلائل انشعاش هذه الحاد المرضية انخفاض مستوى الأجسام المضادة *IgA* وكذلك *IgG* وحلل الدم تنموسية *hypoplastic thymus* وكثيرا ما تصاب الرئتين بسرطان الدم *leukemia* والغدة التهادية ومن تشوهد كروموسومي هذا مرض حدوث تشوهد كروموسومي فضلا في كسر *chromosome* ومرتبط *genes*.

٧ - مرض مارفان *Marfan Syndrome*

يعتبر الرئيس الأمريكي الأسبق أبراهام لنكولن *Abraham Lincoln* (١٨٠٩ - ١٨٦٥) (شكل ١٤٧) أشهر من أصيبت بهذه الحالة التي ترجع إلى جين تركيبي يقع على الذراع العويلة للكروموسوم رقم ١٥ (*15p*)، ويؤثر هذا الجين على عدة صفات في الشخص المصاب لا علاقة بهما وهو ناتير الذي يوصف بأنه *pleiotropic* ويرجع حوالي ١٠٪ من الحالات إلى حدوث طفرة ومن أهم هذه الحاد ما يصيب جدار الهيكل مثل إنحناء جانبي للعمود الفقري *Scoliosis*، وتحدب العمود الفقري *Kyphosis*، وكذلك استطالة الأصابع وشعوبها *Arachnodactyly* وفقد النسب الطبيعية بين أجزاء الهيكل العظمي وهذا المرض يصيب



الشكل ٥

مرض من أمراض الأسبق - مرضه في يوس الوجه عند - طفلة

الجيهر البؤري مثل ضعف البصيرة والتهيج والتهيج في صمامات القلب والورطة وغيره من أسباب تعين مثل خروج العنب *lens dislocation* وذلك بسبب انه قد يرب في عصبه غير د لا يوطه وقد اشير الى هذا المرض في بداية هذا الفصل من الكتاب.

٨ مرض السكر *Diabetes mellitus*

يمتد مرض السكر من عدم قدرة خلايا الجسم على تلقيه بانشطه بعداى سجنوكو لابناج لطاقته بالقدر لازم وفي بعضه السويه يندب هرمون الانسولين الذي يسهل في تقوية خلايا سجنوكو ويعرف طرارا من مرض السكر هـ

١ مرض السكر طراز I *Type I diabetes*

ويعرف أيضا باسم (مرض السكر المعوز *juvenile onset diabetes*) وفيه لا تعبر خلايا مسوده من انناج هرمون (الانسولين في الهيكرياس على الوجه الاكبر ويبدأ يقل بعد ذلك بعد جرمون لها يؤثر بالسلب على قشريات خلايا سجنوكو لتحتوكون وتصاب هذه الخلية من طريق سخرن يومي بهرمون الانسولين وقد استلج فريق من علماء جامعة أكسفورد بعدد من تجارب سببه بهذه حاله منه ما يقع على (المرء) هو به كروموسوم رقم ٦ ١٨ ومرض سكر من هذا الطراز من سمات حديثه

٢ مرض السكر طراز II *Type II diabetes*

وهو اقل شديدا من الطراز الاول، ويصيب الأفراد في اعمار متقدمة نسبيا (بعد عمر ٢٥ عاما) *maturity-onset diabetes* وفيه يفتد الجسم قدره على توظيف السبيل على رعد ان سكرس يدر كفاءه منه ويرجع هذه الخلاله الى عدم استشعار خلايا بوجود الانسولين بسبب عدم تفاعلها بامتصاص *receptor* خاصة به ويمكن لبعض مع هذه حاله عن طريق عمل عقاقير عن طريق عدم بعض على جرم خلايا بكتسب قدره كبر على سبيل وجود الانسولين، بالإضافة الى بعض اضطرابات في نظام التغذية والحركة في بؤس وقد دلت بعض الدراسات على ان جرم يقع على كروموسوم رقم ١٧ يفتد خلاف لاصابه باحد أشكال هذا الطراز من مرض السكر

٩ وزن الجسم *Body weight*

تحدد بجهاد مرجعية ما يعرف باسم معامل كتلة الجسم *Body Mass Index (BMI)* بعدد البؤس المناسب للفرم ويستخرج هذا المعامل من قسمة وزن المرء بالكيلوجرام على مربع طول المرء بالانتر قسما مقياسا مثنان في كل منديا فرد ورنه ٨ كيلوجرام وهو ١.٧٩ متر فإن معامل كتلة الجسم

$$BMI = \frac{A}{B^2} = \frac{A}{(1.79)^2} = 25$$

وهذا نعتق على ان وزن الشخص يكون طبيعي إذا كان هذا المعامل بين ٢٠ و ٢٥ ويعتبر الشخص رطب بوزن *over weight* إذا تجاوز هذا المعامل ٢٥ و ٣٠ ويعتبر الشخص بدين *obese* إذا كان معامل كتلة الجسم ٣٠ فأكثر ومن ينقل عليه من هذا المعامل من شدة بدهته في تحديد وزن الجسم مثل مقدار وطبيعته المعاد الذي يتفاوته المرء وقد صدرت التسميات التي يسميها بدهته فضلا عن تأثير بعض التغيرات

وبريد ان المرء يلاحظ تأثير هذا المعامل على صحته حيث ان قوت من قوته لإصابته بزيادة ضغط الدم ومرض السكر والسمنة الداعية *stroke* والتهور والاعاقة كذا به *sleep apnea* وتكون حصي *gallstones*

وقد وصفت كثير من الناس هذا المرض في بعضه من الناس فالتنوع في أسبابه فرائد فيكون الكثير منهم يصابون بالتهور والاعاقة وهذا ما قد يكون

وقد كان اكتشافاً عظيمًا عندما اكتشف اندرس (جيمس فريدمان) *Jeffrey Friedman* من جامعة روكفلر *Rockefeller University* الأورنيثيك (الجين المسئول عن إنتاج هرمون يعرف باسم (leptin) (ليبتين) يعطي شبع رغبة في شبع ٩٩٠ وقد وضحت أبحاث ليفي . سادو نظام يعرف بخلايا دهنية (adipocytes) على أن هرمون ليبتين سكر صلب ٤٨ أدى بمصاب إلى مجرى الدم ويصل إلى الخلايا العصبية في منطقة معينة في تحت المهاد *hypothalamus* بالتحديد يعرف باسم نواة *arcuate nucleus* ويربط ليبين بمستقبلات خاصة على سطح هذه الخلايا عصبية ويحفز تلك هذه الخلايا على إفراز هرمون يعرف باسم *melanocyte stimulating hormone (MSH)* يعمل هذه الهرمونات كإفراز خلايا عصبية أخرى في تحت المهاد خارج منطقة النواة القنوسية، حيث يرتبط بمستقبلات خلوية أخرى تعرف باسم *melanocortin-4 receptors (MC4R)* ويعمل هذا الإفراز الأخير على إرسال إشارات تحبط الشهية للطعام وسرعة حرق الدهون لتعويض الطاقة بما لا يسمح بتخزينه على هيئة دهون بالجسم. وعلى ذلك فإن ليبتين يعمل بصورة غير مباشرة على إنقاص الوزن

وعلى عكس من ذلك فإن نقص هرمون الليبتين يحفز خلايا عصبية في منطقة المهاد معوية على إفراز هرمون يعرف باسم *neuropeptide Y* تزيد من الشهية للطعام

وقد حققت معرفة هذه الآلية على السامع مع حالات زيادة الوزن اليومية بالليبتين وقد نجح هذا الأسلوب مع الحالات التي كان يتعصبها هذا الهرمون وليس مع جميع حالات زيادة الوزن فهي سببها من أسباب تعصبهم مستحبات ليبتين من يستجيبون يحقق بهذا الهرمون

وتتضح العلاقة بين وزن الجسم والليبتين في ذلك أن المستويات التي سرعان لها في الشبع يرتبط بوجود انجذاب السوية لسوية عن تكوينها

١٠ - الشيخوخة المتسارعة *Accelerated aging disorders*

هناك مجموعة من الأمراض في تنوعها التركيبية ووظيفتها التي تصيب الجسم وتؤدي إلى الشيخوخة المبكرة وتختلف هذه الأمراض من عرض مرضي إلى آخر ومن ثم تعرف هذه الحالات مجتمعة باسم *Segmental Progeroid Syndromes* ، ويؤدي معظمها إلى الوفاة في سن مبكرة

وفي المرض الذي يعرف باسم *Rothmund-Thomson Syndrome* لا يندر عمر الفرد ولكن صاحب يبدو أصغر أو قد يشعر رمادي ويصاب بالكاتاركت والسرطان وهشاشة العظام في سن مبكرة وفي المرض الذي يعرف باسم *Stitchinson-Guilford Syndrome* (شكل صور ١٤٩) يبدو ملامح شيخوخة هي الشعر مصفلا في جاعته الوجه وتصبغ بشرته ويؤدي صاحب إلى رمة قلبية وسكت دماغية في نحو سن ثلثة عشر وفي المرض الذي يعرف باسم *Werner Syndrome* يظهر لأعراض عادة قبل سن العشرين ويؤدي صاحب في نحو الخمسين متأثر بمجموعة من الأمراض مثل تصبغ بشرة العين واليوت السكري وهشاشة العظام والكاتاركت فضلا عن ظهور تجعد الجلد والصلع والشعر الرمادي

ومن الجدير بالذكر أن خلايا جسم شخص يسوي يمكنه أن يكون في الشيخوخة ترجاعية اعتماد على تحاليل معينة وتتم نحو خمسين مرة أما خلايا لافرد مصابين بحالات *Segmental Progeroid Syndromes* فهي لا تتغير سوى عدد من مرات متراوح بين ١٠ - ٣٠ قبل أن تموت.

وقد لقي موضوع العلاقة بين طول العمر ووظيفته تحييداً لدراسة عدة وقد أجريت بعض الدراسات على حيوان من معدن أصغر منه نعام *Callosomys* وقد وجد أنه عند ما يكبر بعد واحد هوذا هوذا عمره حواليه أيضاً

وشعر بعض الدراسات في أن حزنه من الشيخوخة قد (٤) لها علاقة بعمره العمر ولكن من أنشئت أن نظريته ليبتين أيضاً في أثر كبير في مدى طول العمر

كما يوضح الجدول أدنى خلافاً شائعاً بين جزيء المرض (تأثيره) في (أصناف) مختلفة

Estimates of beta-thalassaemia heterozygote frequency in various ethnic groups

Ethnic group	Carrier frequency
Cypriots	6
Greeks	14
Arabs	1/10 - 1/50
Indians	1/5 - 1/50
Turkish	1/10
Thais	1/10 - 1/50
Chinese	1/50
U.S. blacks	70

ويوضح الجدول أدنى اختلاف شائعاً بين الجسم (تأثيره) في (مجموعات) مختلفة حسب (أصناف) مختلفة
لشخص مع (تأثير) معينة في (مجموعات) بشرية دون أخرى

Ethnic variations in some pharmacogenetic disorders

Disorder	Ethnic group	(%) Frequency
Slow acetylation	Europeans	50
	Oriental	90
Pseudocholinesterase variants	Europeans	1
	Eskimos	2
G6PD deficiency	Europeans	0
	S-Europeans	75
Hypotactasia	Europeans	20
	Asians	0
Atypical ADH	Europeans	5
	Oriental	85

ومن مميزات (أصناف) التي يجمع بينها واحد يعرف علمياً باسم *Human variation* (تأثيره) في (أصناف) مختلفة
وتنقسم (أصناف) إلى (أصناف) مختلفة (تأثيره) في (أصناف) مختلفة (تأثيره) في (أصناف) مختلفة
ancestry (تأثيره) في (أصناف) مختلفة (تأثيره) في (أصناف) مختلفة (تأثيره) في (أصناف) مختلفة
تحديد (أصناف)

وكثيراً ما يحدث اختلاف بين (أصناف) من (أصناف) (تأثيره) في (أصناف) مختلفة (تأثيره) في (أصناف) مختلفة
لـ (أصناف) عن بعضها (تأثيره) في (أصناف) مختلفة (تأثيره) في (أصناف) مختلفة (تأثيره) في (أصناف) مختلفة

ومن مميزات (أصناف) التي يجمع بينها واحد يعرف علمياً باسم *Human variation* (تأثيره) في (أصناف) مختلفة
الآلاف (تأثيره) في (أصناف) مختلفة (تأثيره) في (أصناف) مختلفة (تأثيره) في (أصناف) مختلفة

Negrito	Patagonian
Nesimian	Turko
Neger	Tatar
Nantu	Northern Mongol
Negrito	Southeastern Asiatic
Melanesian and Papuan	Ainu
Nigritian	Polynesian and Micronesian
Australian	Finno
Dravidian	Arab
Eskimo	East African
Ugrian	Mediterranean
Lapp	Alpine
North American Indian	Northeastern European
Central and South American Indian	Northwestern European



القسم السابع
التعامل مع الأمراض الوراثية

جعلت العود الأخيرة بالاهتمام بالأمراض الخفية سوءاً على مسعوي أصبى حيث شئت مركز خاصه بعضه محو
بمسحوق نجديفة بعد من الإكتينيكس ! معنى مع خداد لأمراضه فيه وعلى سبيل الاجتنابي ولاسي ما
حيث يشاء دور تنعافين ومنهم نصيب يوم في فيه بعدو رتبهيم ليس لا . ثم يحدح الى مرشد من الرهبة بهلاء
من معتقل الكواحي الطيب والاجتماعية وايضا المانية

ومن الجدير بالذكر ، أن شهادة الامتحان بورثية في عام ١٩٠١م في ولاية كاليفورنيا - الولايات المتحدة لأمريكا هي من الطبيب تشارلز ديفينبورت *Charles B. Devenport* في عام ١٩٠١م وهي يمكنه تحديد سنة (١٩٠١) شهادة الامتحان بورثية في عام ١٩٤٦م على يد الطبيب (جون فرانس روبيرتس) *John Fraser Roberts*

[illegible]

ويقف بعض النعمان خلال دور إعداد كثير من المخطوئآت في هذا المصنف ويشرح في بعض شركات النعمان دور سائس في
اكتساب عبدى هذه النعمان و ذكره في صدر في مريد جريدته الكهنة في ٣٩ مايو ٥ من ضيعة بوحد النورثة بمسيسي
اخطاب ابو مريش جماعة منقذ فيه المبرع للمرضى حردين على بوحدته بدين بجمع عددهم . كما قدمت - ٧٨ من مصر

وہں مهم ان یدرب مغرد اعمیة سجوہ، بی تصویب منحصص فی زورثہ و دجرہ، سحیول کروموسومی، ار جا و جه بعض مشکاک الطبیبہ مشر الإحصاص او ولادۃ جمیر عوفی و لإحصایہ باعده و السرحص و ر ع صیوب ویسد به بالبحثف العقلی او کدست بالامطہ غیر سویۃ

ولا شدا مشر نوعی تعلیمی ہیں جو ہر سال یا مدت کے بعد آخر ہر و عرصہ میں صورت میں ملے گا۔
 موارثہ کے لیے مقررہ ہونے والی ہر ایک چیز کے لیے ہر ایک ملک کے لیے ایک خاص قانون بنایا گیا ہے۔
 بعض اوقات کسی ملک کے لیے ایک خاص قانون بنایا گیا ہے۔

بعد اوصاف في بعض مسائل كيف ان الاشعاع يغير ويغير ج. كجذبته تو-5. في صمد يمكن ان يسحب هبتا في
محصول سوري 1997 وهذه عظمت برب في "جيو" عرفة ان عاصف حلاله كمدسية وفي هب يجر بحسب شد
بوراته كلبثية القشرة وتحدد بعض مصطلح هب عرص في لامته آتو

- العمل في مصانع ومبيدات مبيدات القطن إلى دواء - مصدات - دواء - حثيثاً - لأمر - مصدات - نوحه في حد - الش
- التمرض لأشكاله مبيدات في العلاج الطبي مثل - كيميائي - *Chemotherapy* : علاج - الإشعاع *Radiotherapy*

• تتعرض للاستحالة في مصق شعاع

• تتعرض لبعض المصادر مشعة مثل غيتوبينوم والميزيوم

• التعرض للحوادث ذات العلاقة بتسرب الإشعاع كما في حالة انهيار انقاع رقم (1) reactor في تشيرنوبل - أوكرانيا
Ukraine الذي وقع في يوم 26 أبريل 1986 وتنتج عنه زيادة حالات سرطان الغدة الدرقية لدى الأطفال فضلا على ٢٨ حالة وفاة
عدد واحدة نتيجة لتسرب المواد المشعة في عام ٢٠٠٢ بعد حادثة نوكلر بيليفسك في بيلاروس (Belarus)
off Chernobyl حادثة في كروغوبسك (Krogobysk) - بيلاروس

• عمر في معظم الأحيان وصدمات الاستحالة في كثير من الأحيان في علاقة الاستحالة

• استخدام مواد كيميائية في علاج السرطان مثل العلاج الإشعاعي

وحتى الأشعة السينية في بعض الحالات (1) - لا تعرض النساء وخصوصا الحوامل في هذا الصدد لا تشكل خطر على
الإنسان

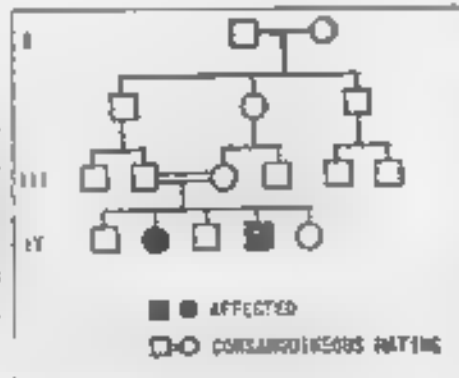
• تتفاوت حساسية الأفراد عند تعرضهم للمواد المشعة وقد يعتمد ذلك على فرد و عليه genetic variation، وفي هذه الحالة
يمكن إجراء مسح Screening بشأنها لاستبعاد الذين لديهم هذه الحساسية وعلى سبيل المثال فإن هذه المراقبة تجري في ولايات
البحر المتوسط مع مصدر في مجرى بعض بروتين Beryllium حيث يحد من مرض يعرف باسم Berylliosis
أو (Chronic Beryllium Disease (CBD

وفيما يلي بعض المحاور التي يجب الأخذ بها من أجل المساعدة بقدر الامكان على الحالات المرضية نواقعة او المحتملة
للتقليل من التداخلات غير المرغوبة للأمراض الوراثية

• التوعية لدى عموم الناس بالجوانب المختلفة للأمراض الوراثية - وتشجيعهم على زيارة مركز الاستشارات الوراثية

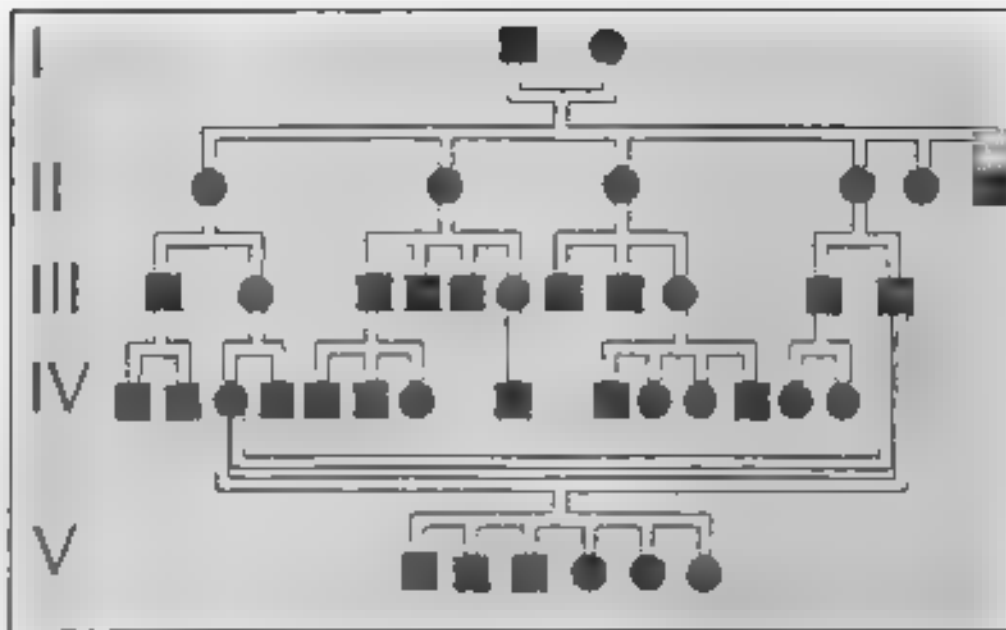
• إقامة جهات متعددة متخصصة في عمليات الفحص الوراثي

• التحذير من عواقب الزواج بين الأقارب، حيث إن ذلك قد يظهر أثر جينات مرضية شائعة في الأسرة ولم تكن ذات فعالية
ظاهرة عند الأجداد وتكتفينا بغير مرض - حجم عدد جينات في نسبه كما هي الحال في خريطة دمائه (شكل ١٥٠)
ونوضح خريطة دمائه الشكل ١٥٠ - حيث مرض حمى وجذعه بعد death of الذي شير به في الفصل السادس
ويتضح من الخريطة شيوع هذا المرض بين الذكور والإناث) سسل العائلة في الجيل الرابع بسبب زواج الأقارب Consanguineous
mating - ومن المفترض عدم شيوع المرض في الإناث لأن المرض لا ينتج إلا في حالة وجود الجين بصورة مبروزة، ولكن زواج
الأقارب تسبب في شيوعه بينهم.



شكل ١٥٠
خريطة دمائه نسبه جين
منه متحيزه مع العدد
حاصل به علم جينوم
حسب autosomal
الآثار الصفة في
نحو عام في الأجيال

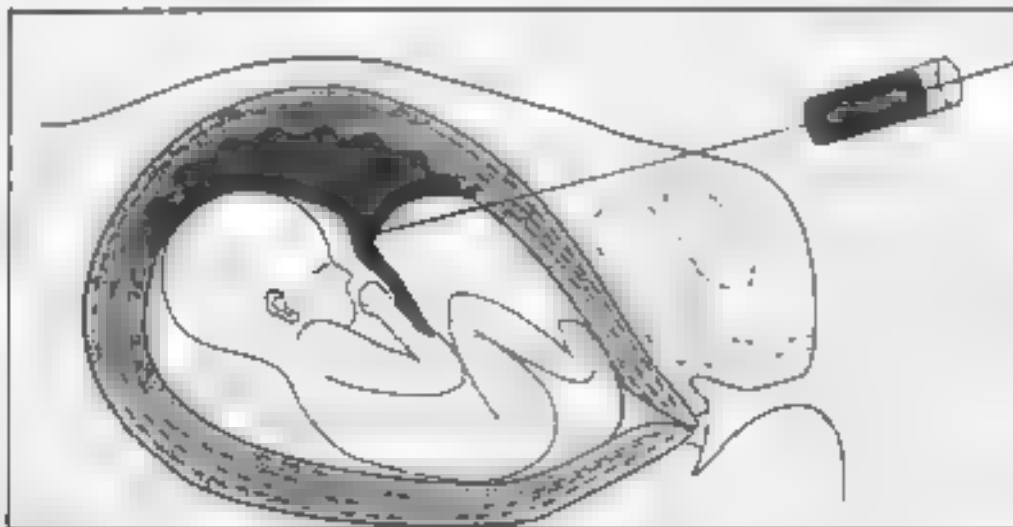
• إجراء فحوص تشخيصية للجين عندما يكون قد
تخوف مبرر من مرض معين. وتستخدم في ذلك فحص
فوق الصوتية Ultrasound او فحوص الجينوم - جينوم
sequencing ويتم فحص على خلايا بعد فحص
الجينوم يعرف باسم array CGH - من أجل تحديد
1) - اسم من النسب المتغيرة
محيط دنجين في جينوم حمى من خلال جين



(شكل ٦٥٤)

طريقة عائلة للورث الوراثة
الوراثة Ichthyosis وهو يلق
الجهد على الكروموسوم X زواج
الأقارب بين الزوج من الجهد
الثالث والأب من الجهد الرابع
أظهر أفراد في الإثبات وفي
الجهد الخامس

بعد الأم الحمل (شكل ٦٥٤) وذلك بعد الأسبوع الخامس عشر فحص ثم يسمى بخلايا موجودة باسناد - وتسمى
بمصدره نسيج في طباق رجحية ويجرى اختبارا فيه شهر كروموسوميه مصبوغة تكشف أي طين يكون موجود بها ،
كما يجري لنباتات تحصيل بيوكيميائية *Biochemical tests* وهو جرح - يستغرق مدة تتراوح بين ٤-٦ أسابيع وهناك تقنية أخرى
تعرف باسم *Chorionic Villus Sampling* وفيه تؤخذ عينة من غشاء كوريون نسيجها بالجهد (شكل ٦٥٤) في فترة
مبكرة من عمر الحمل (في الأسبوع ١٠) وجرح - محاجر مصوبة في وقت مبكر من عمر الحمل مع إعطاء فرصة أفضل
لتحديد القرار المناسب ومن ناحية أخرى يمكن جرح - منظار جنيني *Fetoscopy* يسمح بتحديد بروتين لاوييه عندها نسيجها وهو
في بروجم يؤخذ عينة من دم الحبل السري *Percutaneous umbilical blood sampling (PUBS)* (شكل ٦٥٤) ومساعدات في
تشخيص بعض الحالات مرضية مثل تليف الكبد ولأميب سجية ويمكن علاج حالات مرضية نسيجية من طريق جرحية
أو قبل دم أو عظامه بعض مكمالات اللازمة لنموه وقد يقتضي الأمر في بعض الحالات اتخاذ قرار بإجهاض الحمل



(شكل ٦٥٥)

أخذ عينة من دم
الحبل السري PUBS

ويوضح الجدول الآتي بعض الأمراض التي يمكن تشخيصها في الأجنة البشرية قبل ولادتها

Some genetic disorders for which prenatal diagnosis available

Thalassaemia α , β
Haemophilia A, B
Cystic fibrosis
Huntington disease
Adult polycystic kidney disease
Fragile X mental retardation
Duchenne muscular dystrophy and a number of other muscular dystrophies
Retinoblastoma
Phenylketonuria
Ornithine transcarbamylase deficiency
Other less common disorders

ويشير تشخيص الأمراض الوراثية قبل ولادة جنين واحد في المجتمعات التي يعيش بها مرض جين معين ما كان مرضه على درجة كبيرة من الخطورة وهذا يتردد من الأسقفية حيث ما هي معدلات مرضه على جين خطورة ويتردد بالتالي جزءاً لإحصائياً ومنها ما هو التواتر في عمر الحبيب الذي بعد ذلك جيناً في ذلك الحالة على سبيل المثال لا يجوز بها الحس إذا ما تعدى عمر الجنين ٢٤ أسبوعاً

وتشير ما ساعد التشخيص قبل ولادته في مجتمعات معينة حيث مرضه على سبيل المثال إن تشخيص الحبيب النوروي وجود الحالة مرضية معروفة باسم *empirical clinical diagnosis* والتي تؤدي إلى تشخيص النظر والشعر في لأعضاء التناسلية الخارجية للولادة - *fertilization* - تعني الآلية جينات من عتار *deamethylation* طوال فترة الحمل بعد دخول دور ظهور هذه الأعراض على الولادة

وهناك أسلوب آخر يعتمد على تطبيق التكنولوجيا لحفظ النوروي وتشخيص الاضطراب في تربية *in vitro fertilization* حيث يتم انصاف عدد من البويضات بالحيوانات معوية في حياض راجحة خارج جسم الأنثى وبعد يتم انصاف على عدد من الأجنة ثم يولد خلية أو عدد محدود من خلايا كل جنين يستخرج منها الحبيب النوروي *DNA* الذي يجري معالجته بتقنية *PCR* ثم يظهر فيما إذا كان يحتوي على جين المرض موضوع الدراسة باستخدام المجس *Probe* وفي النهاية يربح الجنين معافى في رحم الأم ويستبقى من باقي الأجنة

وفي حالة الأمراض الوراثية المتخفية بعد اختيار الذي لا يحتوي على الجين المرضي أو الذي يحتوي على نسخة واحدة منه وفي حالة الأمراض التي جينها سائد يفسر الحبيب الذي لا يحتوي على الجين المرضي

ويستخدم في هذا مثلاً لتوقع تشخيص الحبيب النوروي على نوع التحليلات *Gel Electrophoresis* في تشخيص مرض الكليف الحوصلي *Cystic fibrosis* في الجين وكذا مسووع في مرض بروجي في طرفة في نيرونين (*CFTR*) تشخيص فقد قاعدتين ميكروجينيتين في تشخيص رقم ٨ ٥ لديه على الحبيب الأميني *phenylalanine* وفي هذه الطريقة يستخلص حمض *DNA* من الخلايا ويجري كذا الحبيب في المنطقة المحيطة بالنسبة عدد ٨ ٥ جين هذا البروتين وذلك اعتماداً على ما في *primers* معدة لهذا بغرض وتقنية *PCR* التي تحدث عنها من قبل ويوضح شكل ١٥٥ صورة لنوع التحليلات الذي يجري عليه الحبيب الكهربائي وذلك بعد معالجته بصيغ *ethidium bromide* وفيه يري بوضوح بالاختلاف *bands* مختلفة

(شكل ١٤٥)

الكشف المبكر عن الإصابة بمرض التليف الكيسي
cystic fibrosis في الجين. الصورة للجيلاتين بعد
انتقال عليه التبريد الكهربائي electrophoresis
وسبغته يستخدم ethidium bromide

الحارة رقم (١) تسمى النازل الذي يرجع إليه marker في تقرير حجم
نموه جيد

الحارة رقم (٢) تحتوي على DNA عديم

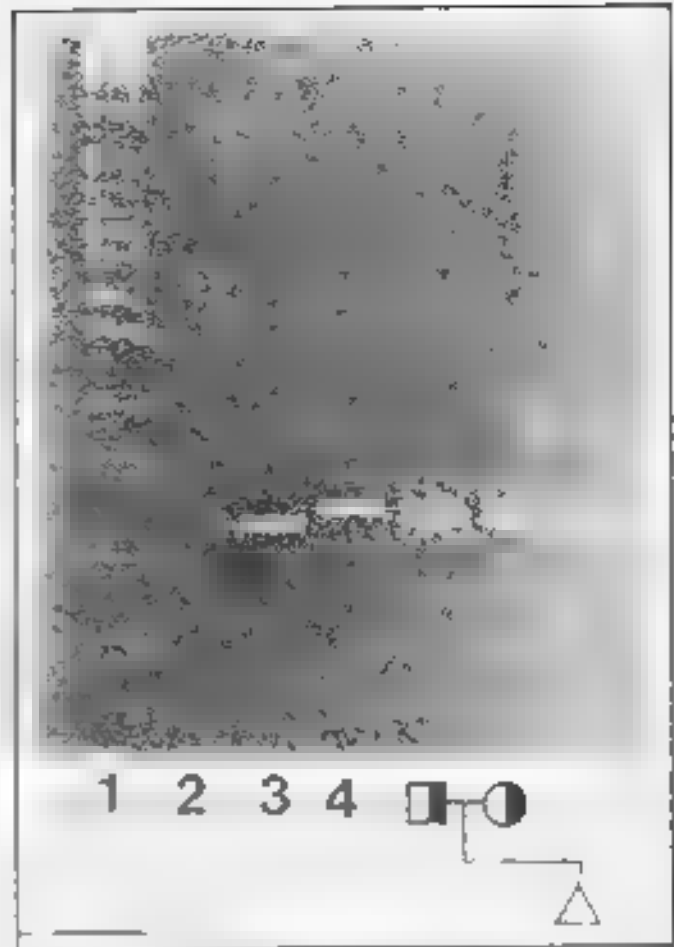
الحارة رقم (٣) عينة شابة متقة Homozygous في طفرة $\Delta F508$

الحارة رقم (٤) عينة شابة متقة heterozygous/normal لاحظ أن
الحارات (٥)، (٦)، (٧) تتطابق مع خريطة العائلة الموضحة أسفل
صورة لوح الجيلاتين

الحارات رقم (٨-٩) للأب والأم وهما خليلان في سلة التليف الكيسي،
وقد ظهر لكل منهما في لوح الجيلاتين شريط ملو (الجين السوي)
وشريط سفلي (الجين الممرض $\Delta F508$)

لنرى بعد حجم الشريط ثلاث ميكولوليدات فقط

الحارة رقم (٧) تخص الجين (حيث مظهر عينة من خلايا الكبد،
أشار إليه في خريطة العائلة بالرمز Δ كجين في الجيلاتين
فمن الواضح سفلي مما يدل على أنه نقي في الجين $\Delta F508$ وأن
المرض سيظهر عليه



الحارة (١) وتسمى حمض DNA تسمى marker حتى يحدد حجم البندبات في الموقع المختلفة

الحارة (٢) فارغة كحارة شابة Control

الحارة (٣) عينة شابة متقة Homozygous في طفرة (٥٠٨)

الحارة (٤): عينة شابة طبيعية (ليس بها الحالة المرسية)

الحارات (٥) (٦) وهما خاصان بالأب والأم حيث يظهر في حارة كل منهما (٢) بندب اثنين سميت للجين الطبيعي،
وسفلي للجين المسمى صبي العفوة الخاصة به حاله مرسية، وذلك بالرجوع إلى الحارتين ٣، ٤ للاستدلال

الحارة (٧) خاصة بالجدين ويلاحظ بها بند واحد تناظر البند الخاص بالحارة رقم (٣) المرسية وبذلك ذلك على أن الجين
يحتوي على الجين الطافر بحاله مرسية

ويوضح رسم أسفلى لوح الجيلاتين خريطة العائلة حيث يمثل كل فرد عام الحارة الخاصة به في لوح الجيلاتين لتقسيم
الاستدلال

وقد أوضحنا في الفصل الخامس مثالا تطبيقي تكنولوجيا البيولوجيا الجزيئية في تشخيص مرض الأنيميا المنجلية في
الأجنة

• وضع نظام يضمن فحص فحوصات حديثي الولادة *Newborn Screening* للكشف عن حالات مرضية معينة مثل مرض فينيل كيتون يوريا *Phenylketonuria* ولانيميا نخاعية *Sickle Cell Anemia* ويتيح ذلك التدخل الجراحي مبكراً للسيطرة على المرض.

* الكشف عن حامضين *Carbonyl* بجهدات انصرصه اظهر لا تظهر عندهم نصفه مرضيه ويبعد ذلك على اتحاد نفاذ بشار عدم نواج هذا بينهم فبد كذا نروج قد حدث في اليرجيين ينصحر بعدم الانجاب كذا يحدث مع انحامير بجين مرض *Tay-Sachs* ، وكذا في تخفيف بعض الاغراض المرضيه التي قد يعانى منها انحامتون بنجر (بصورة جبهه في بعض الحالات كذلك في اتباع هؤلاء اليهود وضرب محبة قد يحون دور وقولهم متوقعه فالحاسون مثلاً بنجر اعاشي بريده لكونسترون في الدم *Familial hypercholesterolemia (FH)* معزوم ميكر' صاحب شذيان شاجس *Coronary artery* لدى يعدي عضه القلب وذا من قيوته على تدخير مسجرو ومحتوى النوحه بعدئله واتباع برنامج لتدريبات الرياضيه يحون دون حدوث هذه الاطوار في الشريان العاجي

* أعداد سجلات واقعه ودقيقه على مستوى قومي لحالات الأمراض الوراثية بحيث نعطي ثوابين منهم هذا، بحيث يضمن بهذه التوثيقات السرية احترام الخصوصية الأفراد والعائلات

* تسجيل التاريخ بمعنى اللامعات حيث يحدث مرض إذا أصابت الأم جنين تشكك طفل من صحة جنين ومن مثله مرض السكر *Diabetes mellitus* من الخثر (ف) قد يشكل حصار على الأورام والقلب والأنبوبة العصبية، كذلك فإن مرض بصرى به كان مصوب الأم فإنه قد يسبب تشوهات في مخ ورس وقلب الجنين كما أن إصابة الأم ببعض الأمراض مثل الحصبة الألمانية *rubella* أو فيروس سيمسوجانو *Cytomegalovirus (CMV)* أو داءها لمقاومة معينة أو تعرضها لمؤثرات بيئية مثل الأشعاع وبعض مواد الكيمائية وحدتها يؤثر تأثيراً كبيراً على صحة الجنين

وقد أدركته الدول المتقدمة أهمية إنشاء مواءم لاستشرادات خيراتها (General Correspondence) يسهم في التقليل من الأعباء المالية عن نظام وسوم الجرمين عن ربحه تشكله لأفندية بلابة مدعاه بوضع نسخ خراشي ملكه عن سجين مدس - تكلفة نسخ خراشي مباشرة آلاف من لاكتشاف حذنه وأحده مرهب مهمين كمتوربين بوربي تقن عن تكاليف رعاية برينين واحد بهذا البرين عنوان حياته

فمنى انه يجب رفع ى حماس بالخيض، والديف قوم بو كان افسح خوراشى والنمجهيل الصغى بنرد او الاسرة به جواب
غير مرتجة كم يجب رفع ى حماس بالاسملاء ندى انبعض من يقومون و وشهم لاجندى رفع سموى مطرح بهم من
عناق الموضوع مثل هذه التدهير

²⁰ مؤلفين متخصصين، متفرعين على فروع تخصصية، بولاية ودعم من كافة منظمات وأفراد المجتمع، بهدف التوعية

• توفير الأطباء المؤهلين للتعامل مع حالات الأمراض المزمنة

* يوفّر الاحتياجات الطبية اللازمة للتدريس مع حالات الأمراض الوراثية مع سطوح انقباض مدى اللازم لتقديم مريض تدبرها حسب الأحوال

ويتنوع التعبير مع توابع الأمراض الوراثية حسب طبيعة كل حالة كذا مدى من الأمثلة لآلية

* قد يقتضي الأمر تدخلًا جراحياً كما في حالات (الشفة المشقوقه) *Clefted lip* ، وحبوب القلب *Congenital heart diseases* : زبده عدد الأصابع *Polydactyly*

- قد يحتاج بعض الحالات إلى علاج طبيعي *Physical therapy* كما في حالة: تخثر الحنقي موضع لعظم الحرقلي *congenital hip dislocation* ، أو نقوس دماغ ومخونق الحنقي *Congenital contractural arachnoidactyly*
- استخدام *β-blockers* للحماية من تمدد الشريان الأورطي *Aorta dilatation and dissection* لدى المرضى بـ *Marfan Syndrome* ، يسبب عنه جيب يقع على سطح القوس الأمامي للترسوس ثم انهياره
- يجب للعقاقير التي تودي إلى تكسر خلايا الدم *hemolysis* في حالة نقص إنزيم *glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G6PD)* (يجوز الخاص به يقع على كروموسوم X) ، مثل العقاقير المصدرة للجلد
- تقليل كمية الحمض الأميني *phenylalanine* في الدم قد يعكس في عدة مرضى *phenylketonuria* يحول دون ظهور التخلف العقلي عند هؤلاء المرضى
- حذر تناول مرضى *galactosemia* سكر ومنتجات الألبان حيث لا يستطيع أجسام هؤلاء مرضى حرق وندحولات العدائية الطبيعية لسكر الجالاكتوز
- في عمليات التي تسمح فيها دوائه مرضية عن تركم احد مواد الناتجة عن تحوّل انعماسي يمكن دجال هذه مادة في مسار تحويبي يدين ومثال ذلك عطاء مرضى زيادة الألبوم في الدم *hyperalbuminemia* ، يانجه عن نقص إنزيم *Ornithine transcarbamylase* جزيئات من مركب *butyryl carnitine* تمنع على تحييد جسمه من تهرؤجول من خلال مسار يدين
- في حالة زيادة عنصر الحديد في الدم يجرى جرح لاجد الأوردة *phlebotomy*
- في حالة مرض وسون *Wilson's disease* الذي يؤدي إلى الإضرار بالكبد والجهاز العصبي يتوجه باده عنصر النحاس بعطلي إنزيم *Penicillamine*
- في حالة مرض *Hemochromatosis* النحاس من نقص إنزيم *Hepatic iron-sulfur* في الخلايا يمانج نقصان يعرضات فيتامين *B6 (Pyridoxine)* ، مع تقليل نشوون *methionine* في الغذاء ، ويعاني مريض بهذا الحالة من تخلف عقلي وهشاشة العظم *osteoporosis* ومشاكل في غصه يمين مع زيادة هب الأبريم في البول وإبلازما
- في حالة ظهور ضرر في مريض *Acrodermatitis enteropathica* على الاعضاء عند لعظام ، فإن عطاء مركب *di-nitroxybenzylpyridoxine* يضرهم بهم يشفاء وهو مرض وراثي جينة مسحة وعراضه متغير نحد وتعرشده *blistering eruption* *alopecia* في المناطق المحيطة بالعضات بالجسم وظهور التهاب متقيح *paronychia* بأصابع يدين والأقدام ويصاب النمل بالوهن *debility* ونقص في النمو مع ظهور راحة صغيرة بشكل غير عادي بالبر
- في حالة مريض بهيموفيليا (مرض دم) يعطى مريض العاض رقم *III* الذي ينقصه كتموون يؤدي إلى صمان بجهد دم عند خلوت جرح
- نقص مركب *α1 antitrypsin* يسبب مشاكل متعددة خاصة في الرئتين ، ويمكن تدارب ذلك بارتطاب جرعات مركب
- بعض إفراد الإسويين لدى مرضى *Taxider-dependent diabetes mellitus (ID)* يتم انعماس معهم بعطاء جرعات من هرمون الإسويين
- تم علاج بعض حالات الأور في اليد شبه من صرير مع الاعتصام

• لاحظ أن الأشخاص يعانون بحالة لديهم منجنيبة بالإضافة إلى حسو، خلايا بعايم بحمره على هيموجلوبين الأجنة تكون شدة الأعراض المرضية عندهم أقل حدة مما هي الحال في أولئك معينين بمرض لأنيميا السجنية فقط. ونهت يعتقد أن شدة تنشيط جين جنوبين بجنوس يمكن أن يقلل حدة مرض تحت سيطرة هلاميد منجنية

ويتضح من الأمثلة السابقة أن العلم والطب قد استطاع التعامل بنجاح مع حالات متعددة من الأمراض الوراثية مما حفف من آثار هذه الأمراض. والأمال معقودة على تحقيق سيطرة أكبر على هذه الأمراض بعصل مزيد من التقدم العلمي في هذا المجال ويفضل جهود المؤسسات الرسمية والإعلامية وشيوع الثقافة العلمية لدى العامة والخاصة.



المراجع References

- Alcamo, J.E. (2001) *DNA Technology* Harcourt Academic Press, New York
- Alberts, S., Bray, D., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P. (1998), *Essential Cell Biology*, Garland Publishing Inc., New York and London.
- Baer, A. (Editor) (1973) *Heredity and Society* The Macmillan Company, New York
- Bonner, D. and Mills, S. (1964) *Heredity* Prentice Hall, Inc., New Jersey.
- Cunior J. and Ferguson-Smith M. (1987) *Essential Medical Genetics*, The Alden Press, Oxford
- Cropper G. (1997) *Cell*, ASM Press, Washington D.C. and Singular Associates Inc, Massachusetts.
- Darke, P. D. (1988) *Introduction To Practical Molecular Biology* John Wiley & Sons Ltd, New York
- DeRobertis, E. D. P. and DeRobertis, E. M. F. (1980) *Cell and Molecular Biology* Holt - Saunders - Tokyo.
- Don W. Fawcett (1986) *A Textbook of Histology*, 1st edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- Garber, E. (1972) *Cytogenetics* TATA McGraw - Hill Publishing Company, New Delhi.
- Green, M., Michaelis, A. and Rieger, R. (1976) *Glossary of Genetics and Cytogenetics*, Springer - Verlag, New York
- Griffiths, A., Gelbart, W., Millwe, J. and Lewontin, R. (2000) *Modern Genetic Analysis*, W.H. Freeman and Company, New York
- Hartwell, L., Hood, L., Goldberg, M., Reynolds, A., Silver, L. and Veres, R. (2004), *Genetics* McGraw - Hill, New York
- Levine, L. (1973) *Biology of The Gene*, The C. & Mosby Company, Saint Louis.
- Lewis, R. (2004) *Human Genetics* McGraw - Hill New York
- Maxon, L. and Daugherty, C. (1985) *Genetics*, W.M. C. Brown Publishers, Iowa
- Mueller, R. and Young, I. (1997), *Liver's Elements of Medical Genetics*, Churchill Livingstone Edinburgh.
- Pat, A. (1986) *Foundations of Genetics*, McGraw - Hill New York
- Schwarzacher H and Wolf T. (editors) (1974) *Methods in Human Cytogenetics* Springer Verlag, New York
- Trent, R. J. (1993) *Molecular Medicine* Churchill Livingstone London
- Volpe, E. (1971), *Human Heredity and Birth Defects*, Wiley Eastern Private Limited, New Delhi
- Whitchose, H. (1973) *Towards an Understanding of The Mechanism of Heredity* The English Language Book Society and Edward Arnold LTD London.
- Williams, J.G. and R. K. Patient (1989), *Genetic Engineering*, IRL Press, Oxford, Washington DC
- Wilson, J. (1973) *Environment and Birth Defects*, Academic Press, New York
- Winchester, A. (1977) *Genetics*, Oxford & IBH Publishing Co, New Delhi.

المؤلف

الأستاذ الدكتور منير علي عز الدين الجنزوري



- استاذ بيولوجية الحياة - كلية العلوم - جامعة عين شمس
- الرئيس الأسبق لمجمع علم الحيوان بكلية العلوم جامعة عين شمس
- سافر إلى بريطانيا في عام ١٩٩٤ في مهمة علمية بمسئولية سانت ميرى في الإمبريال كوليدج بجامعة لندن
- حصل في عام ١٩٨٧ على منحة من المجلس البريطاني لإجراء بحوث في رويال هولواي كوليدج بجامعة لندن. ثم عمل بالكلية نفسها عامي ١٩٩٠، ١٩٩٢
- قام بالإشراف على حوالي ثلاثين رسالة جامعية للماجستير والدكتوراه
- شارك في تحكيم حوالي ثلاثين رسالة للدكتوراه ولماجستير غير تلك التي أشرف عليها

- شارك في تحكيم أكثر من ٤٠ حالة ترقية إلى درجتي أستاذ مساعد وأستاذ بالجامعات المصرية ومراكز البحوث
- قام بتأليف (٨) كتب في الثقافة العلمية، (٢٥) كتاباً ذات خلفية علمية للطلاب وشارك في تأليف (٥) كتب جامعية متخصصة
- دعى لأحدث تكنولوجية وإدعية لفرص مسائل علمية وذلك لما يريد على (٨٠) تسجيلاً لتكنولوجيا وإداعيا
- قام بكتابة حوالي ٥٠ مقالة متصلة بالثقافة العلمية في عدد من المجلات والصحف المصرية الأهرام - أخبار اليوم - الجمهورية - مجلة أكتوبر - مجلة العلم - مجلة العلميون - ...)
- شارك في إعداد المادة العلمية لـ «أطلس جمهورية مصر العربية» الصادر عن مكتبة الإسكندرية
- ساهم في «موسوعة أعلام مصريين للقريين ١٩ و ٢٠» التي أشرف على إصدارها مكتبة الإسكندرية
- قام بترجمة الجزء الخاص بعدم الوراثة Genetics في موسوعة Britannica إلى اللغة العربية
- قام بترجمة عدد من المقالات العلمية نشرت في مجلة «العلوم الكونية» التي تصدرها مؤسسة الكونيت لتتقدم العلم المترجمة عن المجلة الأمريكية Scientific American
- قام بترجمة عدد من إصدارات Britannica Learning Library و National Geographic Society وهما لطلب عدد من دور النشر
- قامت هيئة فولبرايت الأمريكية في الأعوام (١٩٩٨)، (٢٠٠٠)، (٢٠٠١)، (٢٠٠٢) بإحياءه للمشاركة في تقييم المتقدمين لديها من أعضاء هيئة التدريس بالجامعات المصرية للحصول على منح دراسية وفعلاً لبرنامج التبادل التعليمي والثقافي
- اختير معكم لنجوم المدينه التي يفتحها جامعات الإسكندرية و لموقفه وحلوان والملي

- عمل محمد بالوكالة تكميلية لترتيب للمعلمين «عبري» (سبتمبر ١٩٩٥ - ١٩٩٦)
- سافر في مؤتمرات علمية إلى سوريا ولبنان واليمن والعراق وكندا إلى السعودية لتدريس
- نهج حيدر مولى، ثم مباحث أو محكمات لبعض الدراسات والكتب لدى المجلس الوطني للثقافة والفنون
- ولادة دولة الكويت وهي مجلة «الكيمياء» التي تصدرها الجمعية الكيميائية الكويتية
- وكتب في الكويت للتقدم العلمي، وجامعة البلقاء الأردنية، ومؤسسة روبرت للإعلام
- متخصص في السمودية
- دعيته بعض الجمعيات والهيئات والمؤتمرات لإلقاء محاضرات علمية
- حصل على جائزة أحسن كتاب في التقييمات العلمية من السيد رئيس الجمهورية محمد حسني مبارك في عام ١٩٩٨
- حصل على شهادة فخرية في أدب الطفل لعام ١٩٩٩ من السيدة الممثلة سوزن مبارك
- حصل على جائزة أكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا لعام ٢٠٠١ في تبسيط العلوم
- حصل على جائزة قلادة دكتور أحمد أنور زهران لعام ٢٠٠٤ في مجال الثقافة العلمية التي تقدمها
- أكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا
- عضو لجنة فحص الإنتاج العلمي للمتقدمين لبلد جائزة الدولة التشجيعية في العلوم البيولوجية
- لعام ٢٠٠٤
- أمين اللجنة الدائمة للترقيات وظائف الأساتذة بالجامعات المصرية (الشعبة للمجلس الأعلى
- للمعارف) تخصص علم الحيوان والأحياء وعرفيا البيولوجية (الدورة الثامنة ٢٠٠٤ - ٢٠٠٤)
- عضو لجنة الهندسة الوراثية بالمجالس القومية المتخصصة التابعة لرئاسة الجمهورية
- عضو اللجنة القومية لتاريخ وفلسفة العلوم التابعة لأكاديمية البحث العلمي (٢٠٠١ - ٢٠٠٤، ٢٠٠٤ - ٢٠٠٧)
- عضو اللجنة القومية للعلوم البيولوجية بأكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا (٢٠٠٥ - ٢٠٠٨)
- عضو شعبة بحوث الحلاقات العلوم الاحيائية بأكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا (٢٠٠٦ - ٢٠٠٩)
- عضو اتحاد الكتاب وعضو مجلس شعبة كتب الأطفال بالاتحاد
- عضو مجلس تحرير مجلة «البيئة» التي تصدرها جامعة عين شمس
- عضو الجمعية العربية للتكنولوجيا الحيوية

المحتويات

٢	مقدمة ..
٧	الفصل الأول: الكروموسومات - الأعماس النووية - الشجرة الوراثية ..
٢٢	الفصل الثاني: الكروموسومات وتوزيع الصفات الوراثية - خريطة العائلة ..
٢٩	الفصل الثالث: التشوهات الكروموسومية - الجينات - طفرات الجينات - طفرات صندوق التماس ..
٤٩	الفصل الرابع: الميتوكوندريا - وحمضها النووي وإنتاجها للطاقة ..
٥٥	الفصل الخامس: الطرق لعمليّة الحديثة ذات العلاقة بالكشف عن التغيرات في الخلية الوراثية ..
٥٥	صبغة جسم بار ..
٥٥	تعبير الكروموسومات ..
٥٦	قياس محتوى الكروموسوم من حمض DNA ..
٥٦	فصل الحمض النووي DNA من الخلايا ..
٥٦	إبرمات القصير والفصل الكهربى فى الجيلاتين ..
٥٧	فصل البندرة - التسلسل PCR والمصل الكهربى فى الجيلاتين ..
٦١	طريقة باجر لكشف نتائج الهيوكلينيدات فى جزي DNA ..
٦٢	طريقة ماكسيم وجايرت لكشف نتائج الهيوكلينيدات فى جزي DNA ..
٦٢	استخدام مجسات الحمض النووي ..
٦٤	طريقة سوزن لالتقاط حمض DNA ..
٦٦	تقنية تعدد أطوال قطع القصر RFLP ..
٦٩	الفصل السادس: الأمراض الوراثية ..
٧٠	أولاً: أمراض وراثية تنشأ عن تغير فى أعداد الكروموسومات ..
٧٠	(أ) تغير فى عدد كروموسومات الشق (الجنس) ..
٧٠	• عرض كلفماتش ..
٧٠	• عرض ترين ..
٧١	(ب) تغير فى عدد الكروموسومات الجسمية ..
٧١	• عرض داوون أو المنحولية ..
٧٢	• عرض إدوارد ..
٧٢	• عرض يامو ..
٧٤	ثانياً: أمراض وراثية تنشأ عن فقد جزء من كروموسوم ..
٧٤	• عرض مواء القطط ..

- ٧٤ ثالثاً: أمراض وراثية تنشأ عن انتقال جزيء من كروموسوم وارتباطه بكروموسوم آخر
- ٧٤ • مرض لموسوم جريكم
- ٧٤ • سرصاني الدم النعدي (حالة كروموسوم فيلادلفيا)
- ٧٥ رابعا: الاضطراب في التواء عدد النسخ وجميعه ثلثين
- ٧٥ • لايكيميا لايكيميا
- ٧٧ • البجرب النسر على د راس
- ٧٧ • ثنائي الاكسيميا
- ٧٩ خامسا: أمراض وراثية ترجع الى خلل في جينات لازيمات خاصة بتفاعلات حيوية
- ٨١ • فينيل كيتون يوريا
- ٨٢ • ملهقة
- ٨٢ • حالة الكيتون يوريا
- ٨٣ • نقص الخلقى لهرمون الثوروكسين
- ٨٢ • نقص ايزوم كاتاليز
- ٨٤ • مرض جالاكتوز ييميا
- ٨٤ • نقص ايزوم اديسوزي دي امبيز
- ٨٦ سادسا: أمراض وراثية ترجع الى اضطراب في التحولات الغذائية للإسترويدات
- ٨٦ • الاضطراب الخلقى للعدة جاز كلوريم
- ٨٧ سابعا: أمراض التخزين في الليزوسومات
- ٨٨ • مرض جونتشر
- ٩٠ ثامنا: أمراض وراثية مرتبطة بكروموسومات الشق (الجنس)
- ٩٠ • (أ) أمراض وراثية لها جين سائد على الكروموسوم X
- ٩٠ • فرط نمو الشعر العام الخلقى
- ٩٠ • التثقب القصورى
- ٩٠ • (ب) أمراض وراثية لها جين متنح على الكروموسوم X
- ٩١ • مرض برف الدم (هيموفيليا)
- ٩٣ • عمى الاتوان
- ٩٤ • جهف وحرفشة الجلد
- ٩٤ • مرض ناعيث الدكوز
- ٩٤ • نقص ايزوم جلو كوز ث فوسفات ديبريدروجيميز
- ٩٥ • وهن العضلات
- ٩٥ ثامسا: أمراض وراثية تنشأ عن خلل في أعنلا تكررت تكايدا بيوكليوتيك معينة في تحمص النووى DNA
- ٩٦ • عرض كروموسوم X الهش
- ٩٧ • مرض كيليلى
- ٩٧ • مرض مسجئون
- ٩٨ عاشرا: أمراض وراثية مرتبطة بمثل صلاح الحمص النووى DNA

- ٩٨ • سرجاني تستقيم والقولون الوراثي
- ٩٩ • حمى الجعد التبقعي
- ٩٩ • بعض الكبريت هي لشعر
- ٩٩ • واحد عشر مرض وراثي توضع اثنى خلى في المادة الوراثية للميكروكوندريا
- ٩٩ • مرض لير لوراثي لتعصب البصري
- ١٠٠ • مرض انتقاصات العصبية الصرعية وشعث الألياف العصبية الحمراء
- ١٠٠ • ثامن عشر الامراض السرطانية والتغير في المادة الوراثية
- ١٠٣ • وزم شبيكة العين
- ١٠٣ • ثالث عشر الذرؤسات والأمراض السرطانية
- ١٠٦ • رابع عشر الوراثة والاستجابة لتعاقول
- ١٠٧ • خامس عشر الوراثة والاستجابة للمؤثرات البيئية
- ١٠٨ • سلاس عشر أمراض وراثية أخرى
- ١٠٨ • مرض الزهايمر
- ١٠٨ • مرض التليف الحوصلي
- ١٠٩ • الأمراض الوراثية للكلاب
- ١١٢ • التعصب الصموري لعضلات
- ١١٣ • الذئبة الحمراء
- ١١٣ • اختلاج الحركة وتمدد الأوعية الدموية
- ١١٣ • مرض مارفان
- ١١٤ • مرض السكر
- ١١٤ • وزن الجسم
- ١١٥ • الشيخوخة المبكرة
- ١١٦ • فقد السمع
- ١١٦ • الجلوكوما
- ١١٩ • تصل البقعة الصفراء في شبكية العين
- ١١٦ • الزيادة العنسية في كوليسترول الدم
- ١١٦ • الأمراض الوراثية والأصول العرقية
- ١١٩ • الفصل السابع التعامل مع الأمراض الوراثية

مكتبة المؤلف من إصدارات دار المعارف

أولاً كتب ثقافية علمية

- ١ - العجونات وبيولوجيا الامراض الوراثية ٢٠٠٨
- ٢ - المزارع بالمجسات ٢٠٠٤
- ٣ - سبب حول ثورة العلوم البيولوجية ٢٠٠٤
- ٤ - بعض العلوم البيولوجية في مطلع القرنين الحادي والعشرين - صدر في حوالي ٦٠ صفحة في جزيئين ٢٠٠٠
- ٥ - الاستسماخ - القصة الكاملة - العدد ٢٦٩ من سلسلة اقراء - أبريل ١٩٩٨

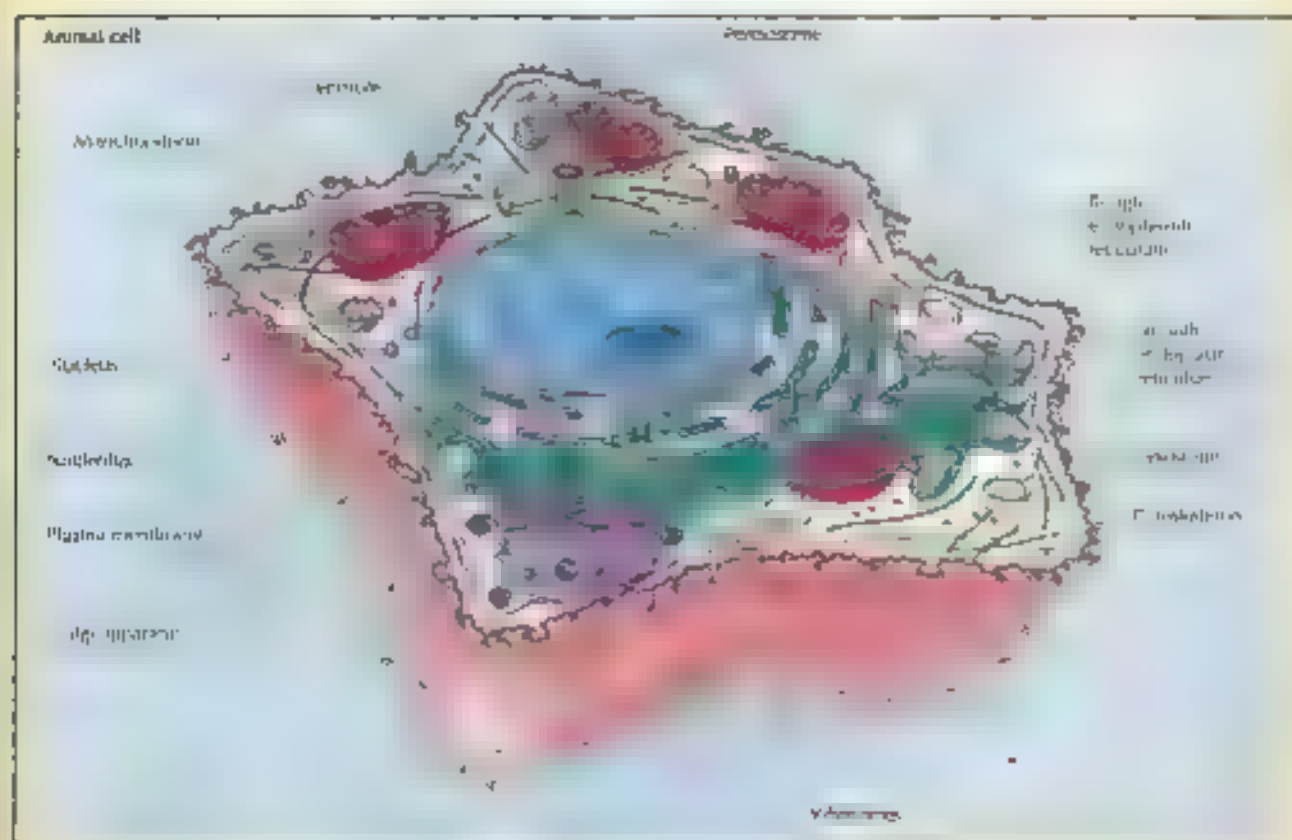
ثانياً كتب جامعية

- ١ - علم العلية لطلاب الجامعات (١٩٩٢) - مع ثلاثة مشاركتين
- ٢ - النشأة المجهرية « عماد النشرانج الميكروسكوبية » مع مؤلف آخر صدر في عام ١٩٩٨ - لطلاب المرحلة الجامعية الأولى وطلاب الدراسات العليا بصفحات العلوم والطب والزراعة والتربية

ثالثاً مكتبات لطلالغ لهد خلفية علمية

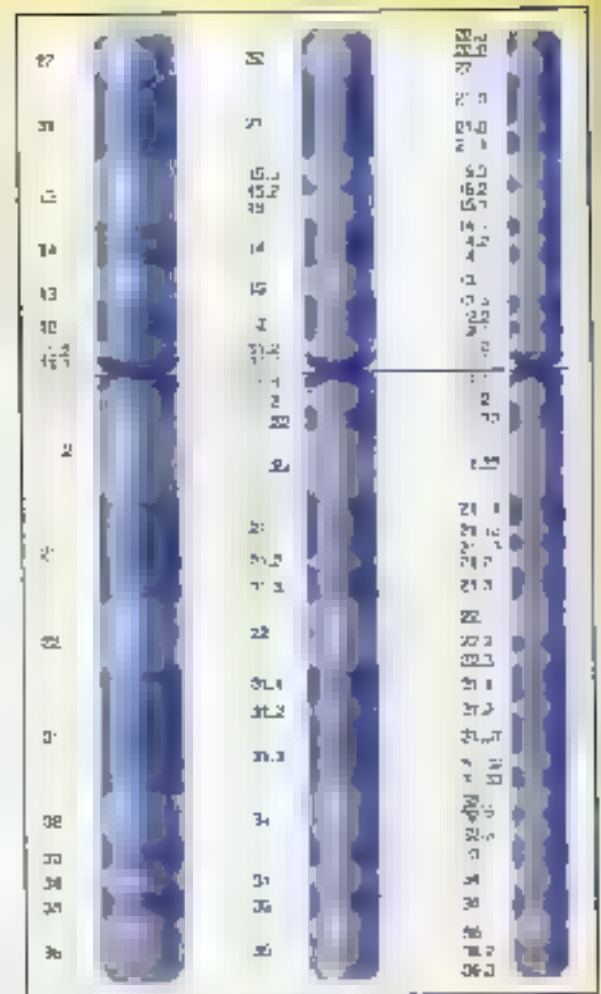
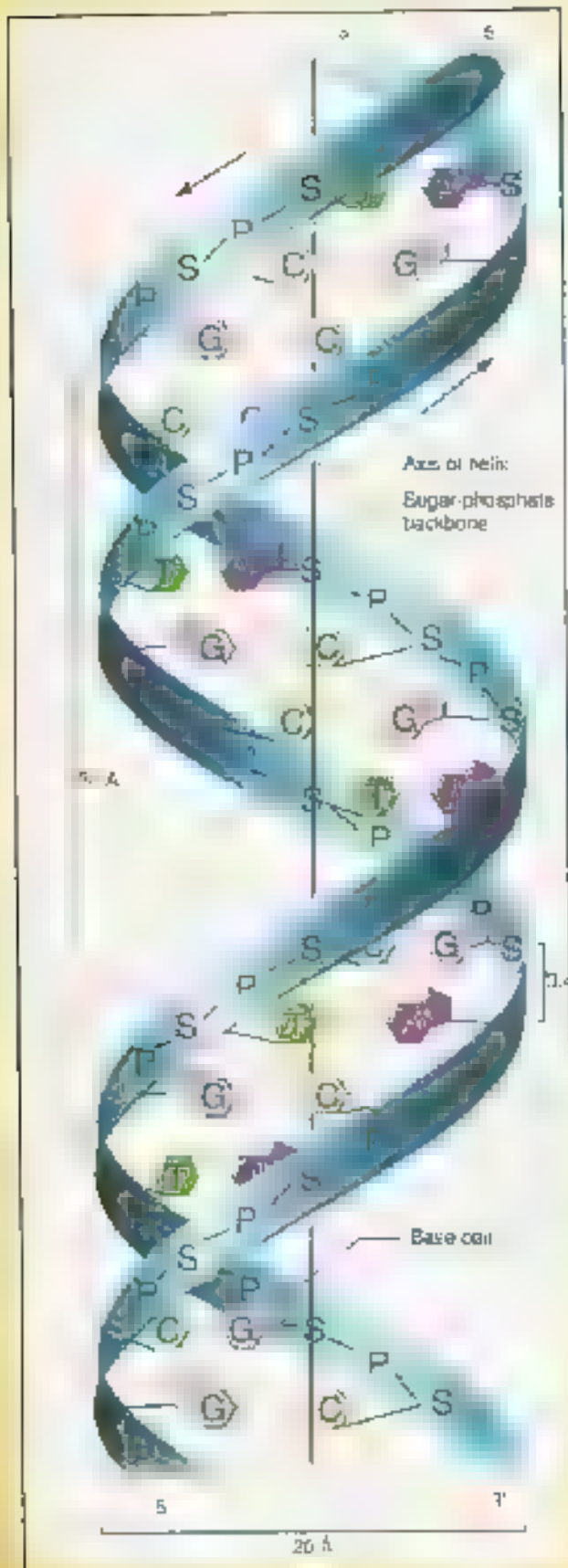
- ١ - معتز وزيرى مع القمر الصناعي ١٩٩٤
- ٢ - بهنول في رحلته المجيئة ١٩٩٤
- ٣ - بوزا وسالى والاسان الألى ١٩٩٤
- ٤ - الاستسماخ ١٩٩٨
- ٥ - البيئة في قرنتى ومدهنتى ١٩٩٩
- ٦ - الحكى والجرء يصنعان الحياة ٢٠٠١
- ٧ - الشفرة الوراثية ٢٠٠١
- ٨ - الهندسة الوراثية في عالم الحيوان ٢٠٠١
- ٩ - العدد الصماء ٢٠٠١
- ١٠ - الاصداف ٢٠٠١
- ١١ - التكاثر في النبات والاسان ٢٠٠٢
- ١٢ - عالم للاهمليات الثانية ٢٠٠٤
- ١٣ - عالم لا همليات اليهسة ٢٠٠٤
- ١٤ - صجائب الاسماك والبرمائيات والرواحف ٢٠٠٢
- ١٥ - عجائب الطيور والشقيقات ٢٠٠٧

ملحق
الصور
المطوية



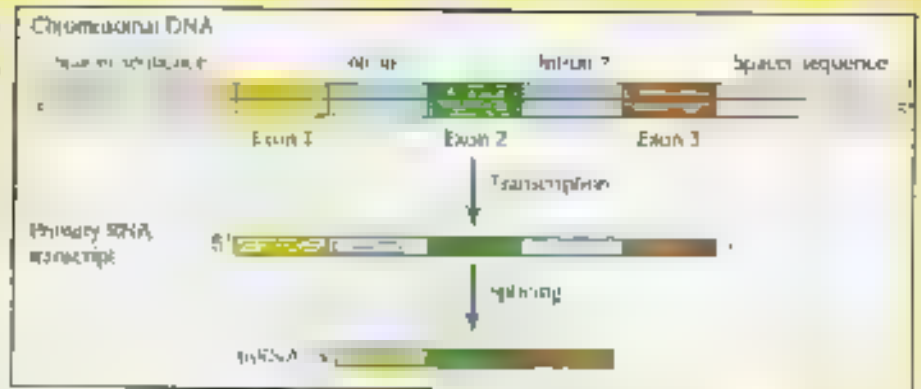
شكل 5 ب رسم مجسم لقطع في إحدى خلايا الجسم يبين التركيب الداخلية لها

شكل ١٨: جزيء DNA يتكون جانبي الجزيء backbone من جزيئات السكر والفوسفات في نظام يكون حروبا مزدوجا double helix بصل بين الجانبين جوفات القواعد النيتروجينية base pairs

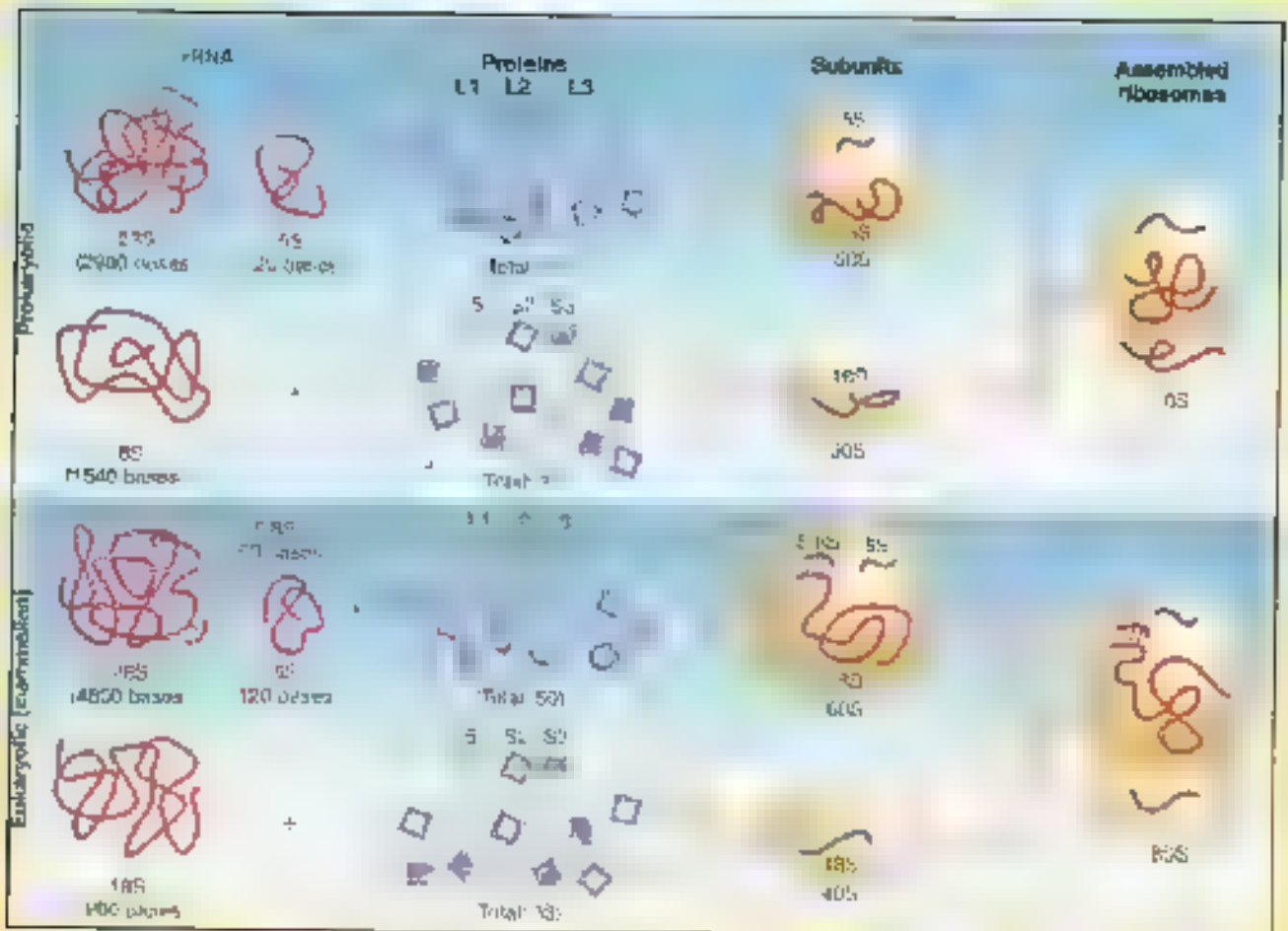


شكل ١٩: رسم للكروموسوم رقم ٧ بوصف ثلاثة مستويات من الايضاح الشرائط وذلك حسب طريقة الصبغة المستخدمة، فب كان يظهر كشريط واحد يمكن مع استخدام طريقة صبغة افضل ان يظهر كعدة شرائط bands وعدة مناطق يمينية interbands مثل ذلك الشريط 7q31 في الرسم أقصى اليسار وكيف نحسن ايضاحه في الرسم الاوسط فظهر فيه الشريطان 7q3.1 & 7q3.3 حول منطقة يمينية 7q3.2، ثم نحسن الايضاح أكثر في الرسم أقصى اليمين حتى ان الشريط 7q31.3 ظهر به الشريطان 7q3.3 & 7q31.33 والمتطعم اليمينية 7q3.3

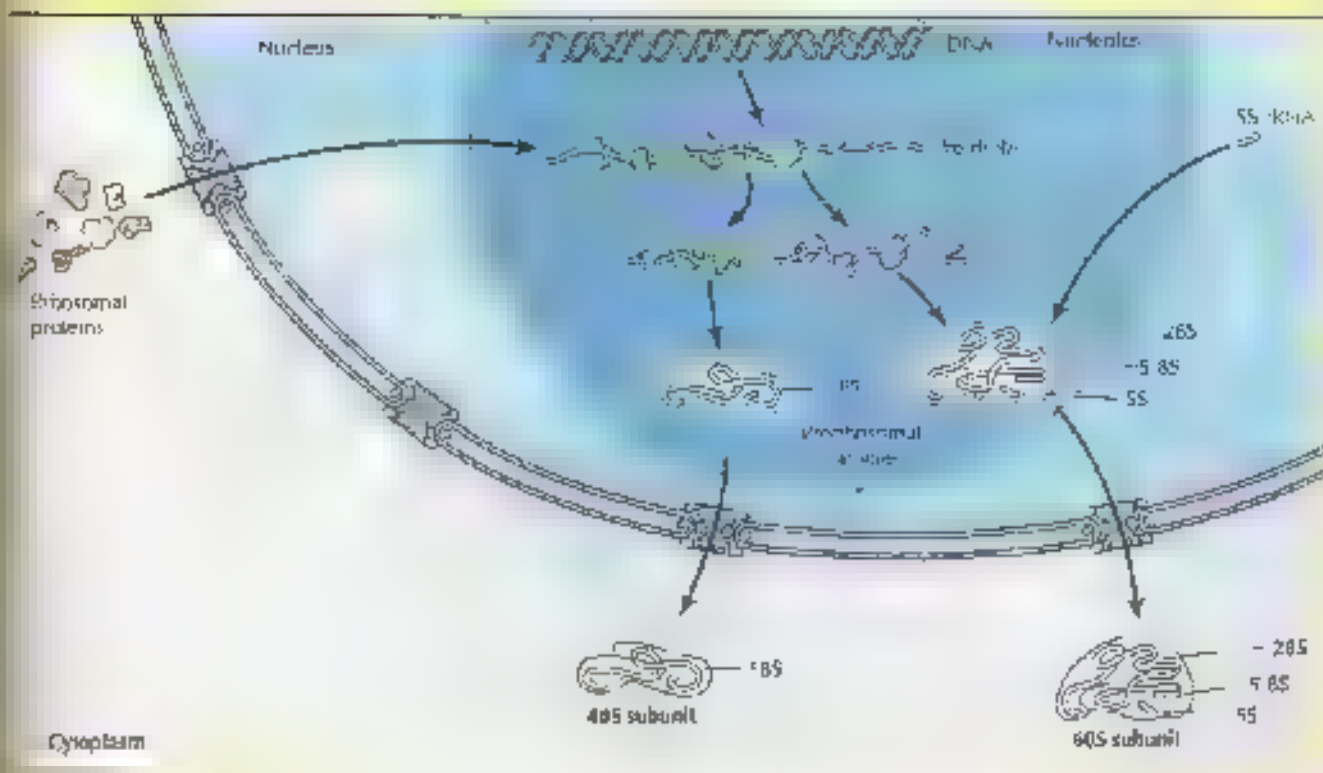
شكل ٢٥) تركيب الجينات في الكائنات حقيقية النواة يحتوي mRNA على مناطق تنابت شفرية Coding Sequences يطلق عليها اسم إكسونات Exons بتتابعات غير شفرية Non-coding Sequences تسمى إنترونات Introns. يتم نسخ



الإكسونات والإنترونات على سواء لتعطي Primary mRNA في مرحلة تالية يتم التخلص من الإنترونات وتنتج Spliced الإكسونات معا ليكون mature mRNA



شكل ٢٨ مقارنة بين بناء الريبوسومات في الكائنات أولية النواة والكائنات حقيقية النواة
 لاحظ أن البروتينات الدخلة في تكوين الوعيدة الصغيرة للريبوسومات يرمز لها بالحروف L₁, L₂, L₃
 أما تلك الدخلة في تكوين الوعيدة الصغيرة للريبوسومات فيمرز لها بالحروف S₁, S₂, S₃



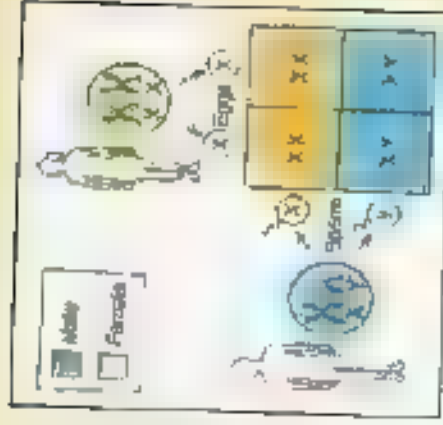
(شكل ٢٨) آلية تكوين الوحدات الكبيرة (٦٠S) والوحدات الصغيرة (٤٠S) للريبوسومات. لاحظ أن بروتينات الريبوسومات تتخلق في السيتوبلازم، وأن ١٨S و٢٨S ترتبط في النواة ثم بدّل إلى لبنة. وأن بقية طرز rRNA (وهي ٢٣S، ٢٨S، ٥S) تتخلق في النواة كذلك لاحظ أن ارتباط البروتينات مع جعص DNA الريبوسومي يتم في النواة وذلك قبل تجزئته بعد تمام تخليق وحيد في الريبوسوم. تنقل الوحدات النوية إلى السيتوبلازم.

aspartic acid	Asp	D	CAC	CAU					
glutamic acid	Glu	E	CAA	CAU					
histidine	His	H	ACA	ACU	CUA	CUU	CUA	CUU	CUU
isoleucine	Ile	I	UAU	UAU					
leucine	Leu	L	UUA	UUA	UUA	UUA	UUA	UUA	UUA
lysine	Lys	K	AAA	AAA					
methionine	Met	M	AUA	AUA					
phenylalanine	Phe	F	UUU	UUU					
proline	Pro	P	CCA	CCA					
serine	Ser	S	UCA	UCA					
threonine	Thr	T	CUA	CUA					
tryptophan	Trp	W	UGG	UGG					
valine	Val	V	GUA	GUA					
STOP codon			UAA	UAG	UGA				

KEY: negatively charged polar amino acids positively charged polar amino acids
 uncharged polar amino acids nonpolar amino acids

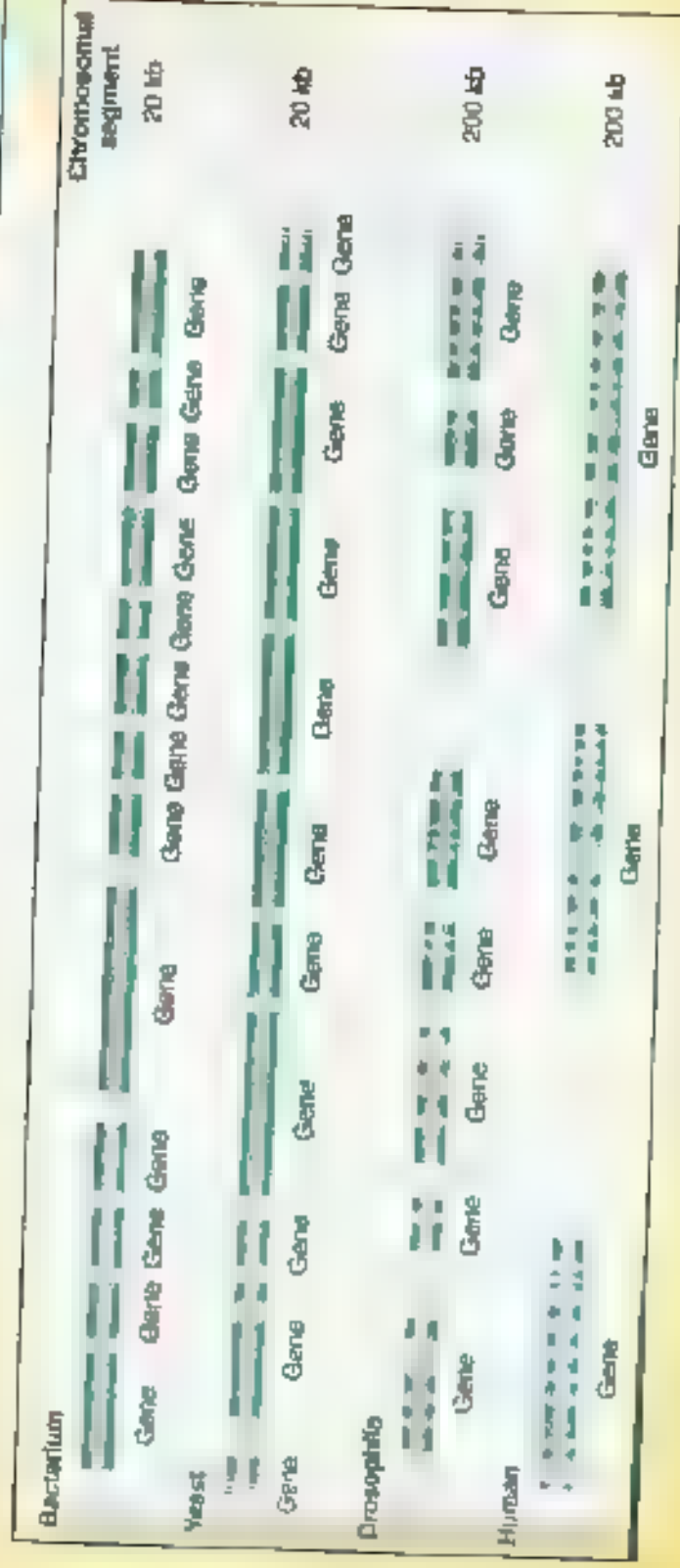
شكر ٢٠ مجموعات لحقيقة الأحماض الأمينية والرموز ثلاثية الحروف أو الحادي الحرف له ال على
 كرمها لشكل يوضح يصر لشجرة الورشة أو الشمرات نرى تدل على كرم حمض أميني اسم
 الشكر شمرات لإيقاف لثلاث

المادة الوراثية



تحديد الشق في الإنسان تسوى حلاز الذكر على الكروموسوم XY وبالإنسان الإخبرالي تحتوي بعض الحيوانات، بويضة على الكروموسوم X وبعضها على الكروموسوم Y أما خلايا لانش فهي تحتوي على الكروموسوم XX وبالإخصام لا تحتوي تحتوي كل بويضة على كروموسوم X وعند الرجوع يدمج الحيوان أنوي مع لبويضة وينتج عن ذلك إما ذكر XY أو أنثى XX حسب ما تتركب الحيوانات أنوي لدى إخصب بويضة تحتوي على الكروموسوم Y أو كروموسوم X

(شكل ٣٢)

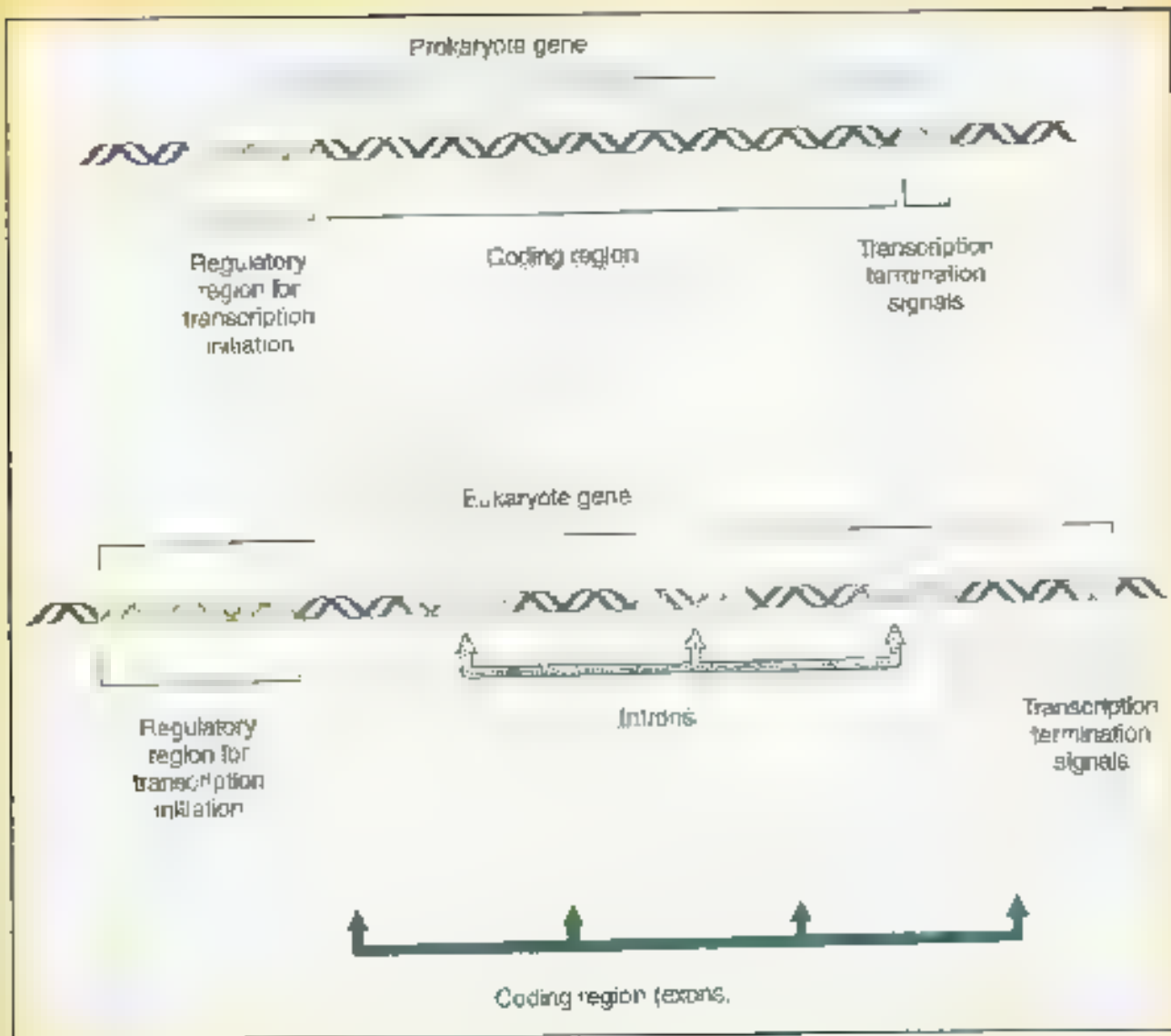


شكل ٤٢: يبين الجدول في أربعة من الكائنات الحية،

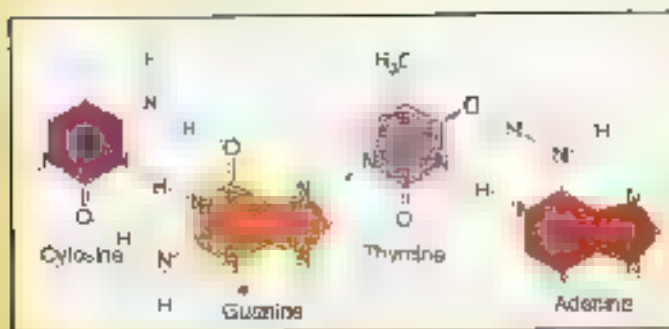
البيانات الأتية = مصادق بين الجينات

بيانات الأتية = إحصائيات

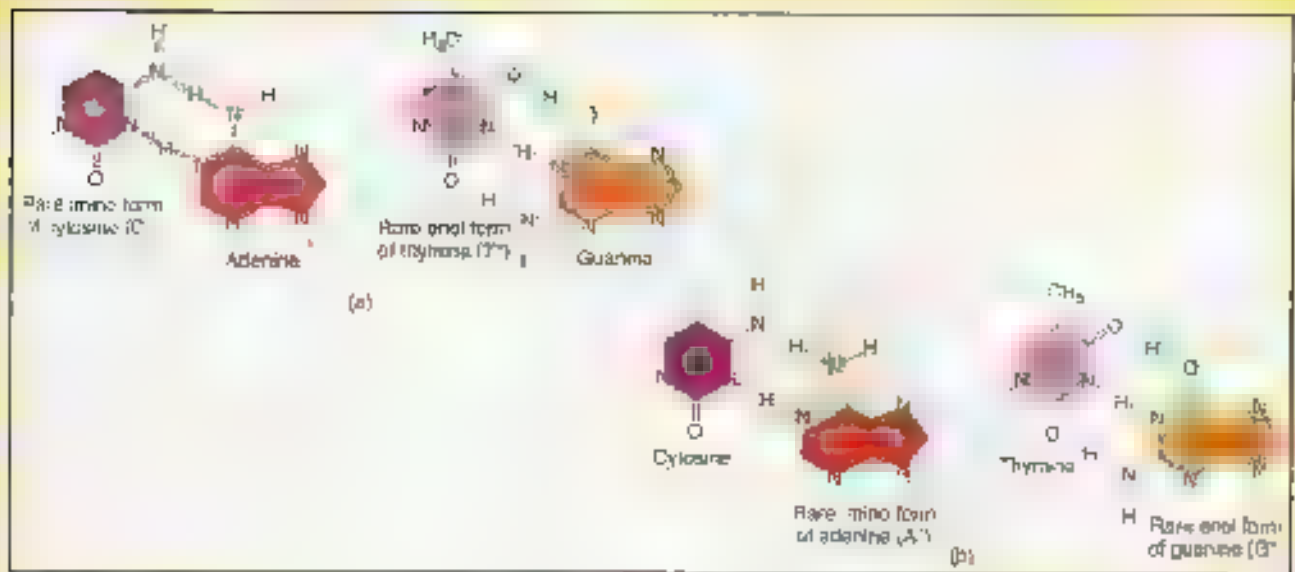
البيانات الأتية = إحصائيات



(شكل ٤٤) التركيب العام للجين في كل من أولمات لبواة Prokaryotes وحقيمات المواد Eukaryotes في مدانه الجين يوجد فنانع منظم يلزم المسء في عمسة لسج وفي نهايه الجين يوجد فنانع يكون شاره لانهاء عمليه لسج في حقيمات المواد يوجد ابتروبات تتحلل لتجيب



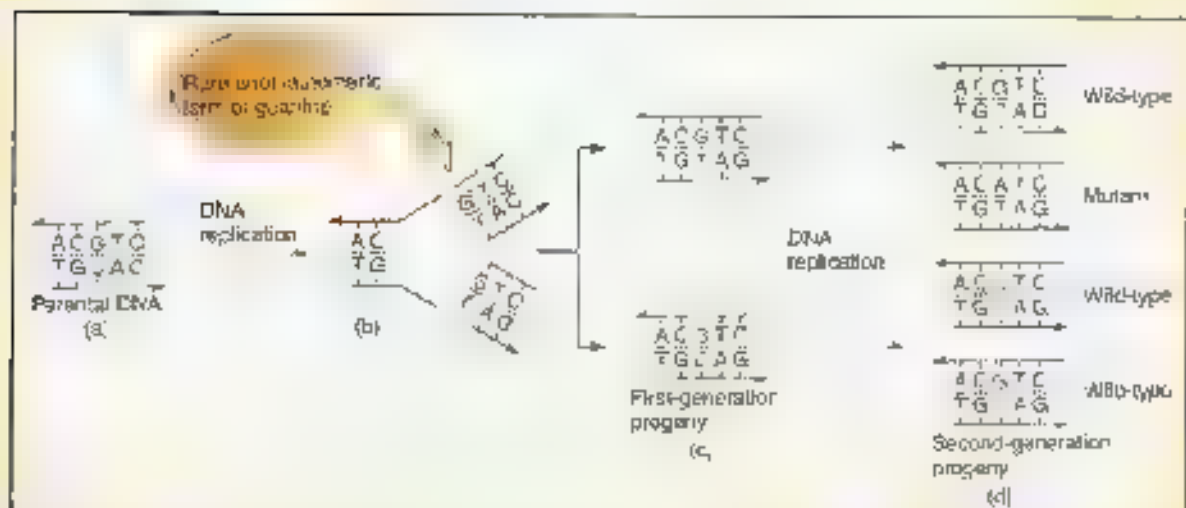
(شكل ٤٧)
ارتباط انواع الـ Nitrogenous bases ببعض بعض
وفق للهيئة السوية Keto form



شكل ٤٨: ارتباط غير سوى بين الموعد البيولوجية

(a) الهيئة tautomeric للبريميدينات

(b) الهيئة tautomeric للبيورينات

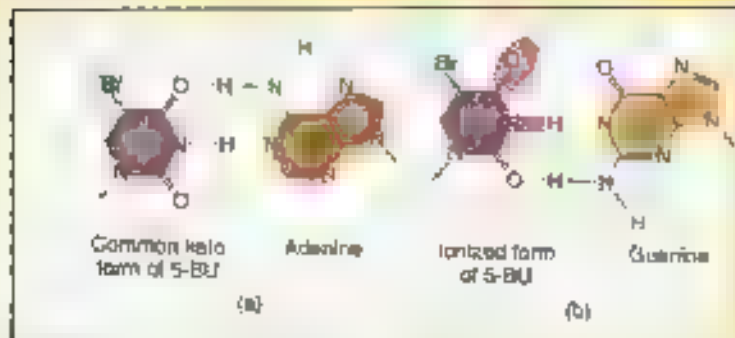


شكل ٤٩: خطوط بشاة صغيرة تبعتها احوال الهيئة tautomeric للجوانين محل الجوانين السوى في الحمض النووي. عند تصاعفه في المرء الاولى، h، ثم تصاعفه في المرء الثانية، d.

(شكل 5) رسم يوضح نصممين مركب
5-bromouracil (5-BU) بالخطأ في بناء جزي
DNA حيث انه مناظر لتايمين
analogue of thymine

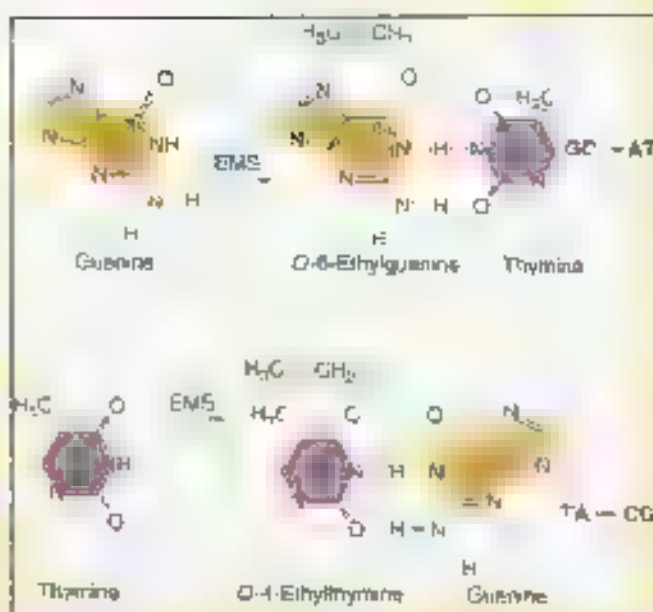
(a) المركب (5-BU) في الهيئة Keto يرتبط
مع الادنين وبدا فهو يحل محل الثايمين.

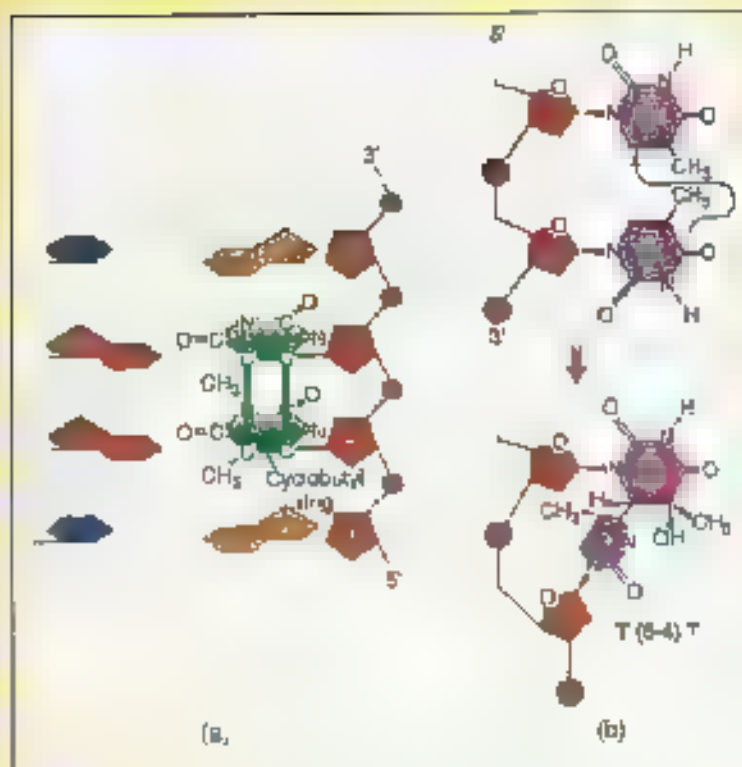
(b) المركب 5-BU يتواجد لبعض الوقت في صورته متبنة لتايمين بسبب وجود ذرة البروم التي تسبب
اعادة توزيع الالكترونات في هذه الحالة يرتبط المركب 5-BU مع الجوانين بدلا من ارتباطه
الاحمر مع السيتوسين. فترت على هذا لوضع طمرات عند تصف عف الحمض النووي.



(شكل 5) رسم يوضح نصممين مركب
2-aminopurine (2-AP) بالخطأ في بناء جزي DNA
حيث انه مناظر للادينين analogue of adenine
(a) المركب 2-AP يرتبط مع الثايمين وبدا فهو
يحل محل الادنين.
(b) المركب 2-AP في الحالة protonated وعندما
يرتبط مع السيتوسين.

(شكل 5) عامل لالكنه EMS سبب mutation للجوانين
عند الذرة رقم 6، وللتسبين عند الذرة رقم 4
وفي الحالتين يحدث ترابط مع قاعدة مترو وجيب
معاداة للحالة السوية

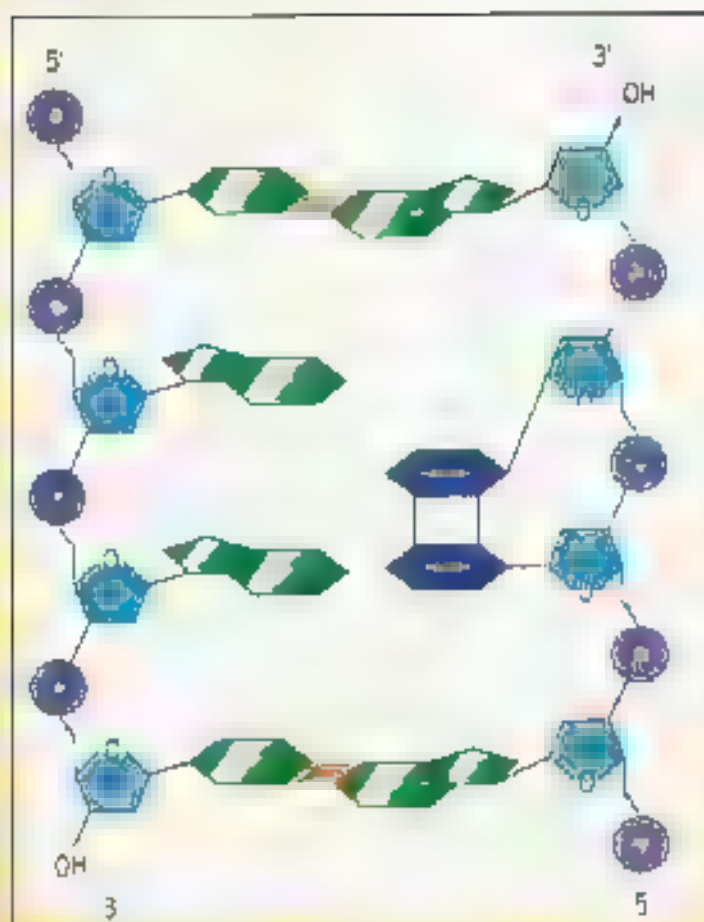




شكل ٥٥

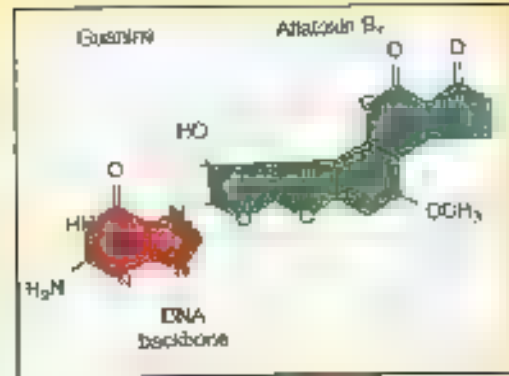
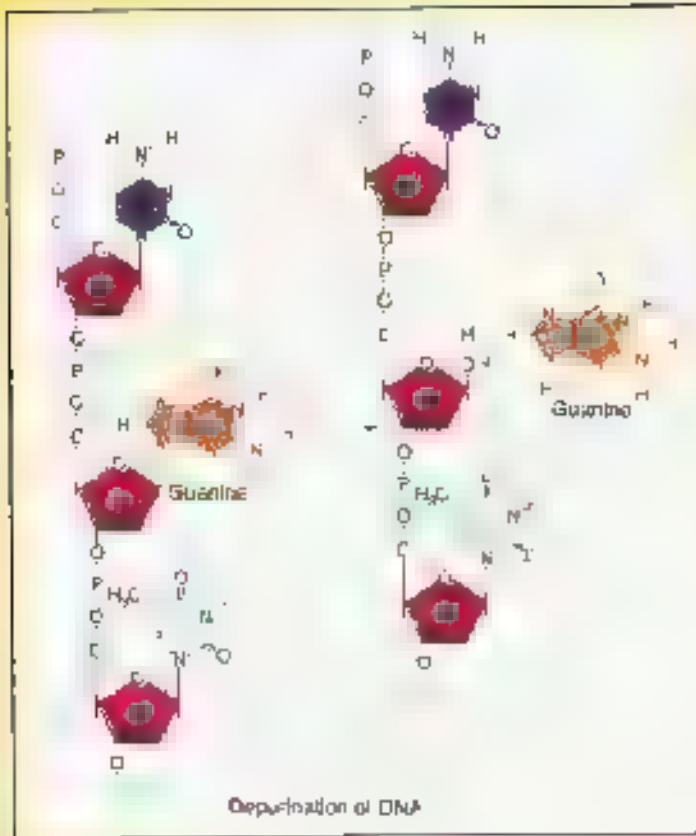
د , ارتباط اثنين من البيريميديات
محاورين على نفس شريط جزيء
DNA معا ليكوها ما يعرف باسم
dimer وبسم ذلك الارتباط بالتأثير
على الرابطة المزدوجة بين ذرتي
لكربون رقمي ٥ في كل
قاعدة ويحدث هذا التعديل تحت
تأثير الضوء فوق البنفسجي.

د , ارتباط اثنين من البيريميديات
محاورين على نفس شريط جزيء
DNA معا ليكوها dimer , ويتم
ذلك بين ذرة الكربون رقم (٤) في
بيريميدين وذرة الكربون رقم (٦)
في البيريميدين الآخر مما يسبب عنه
اضطراب في بناء جزيء العنصر
النووي.



(شكل ٥٧) تكوين thymine dimer

في جزيء DNA تحت تأثير UV irradiation



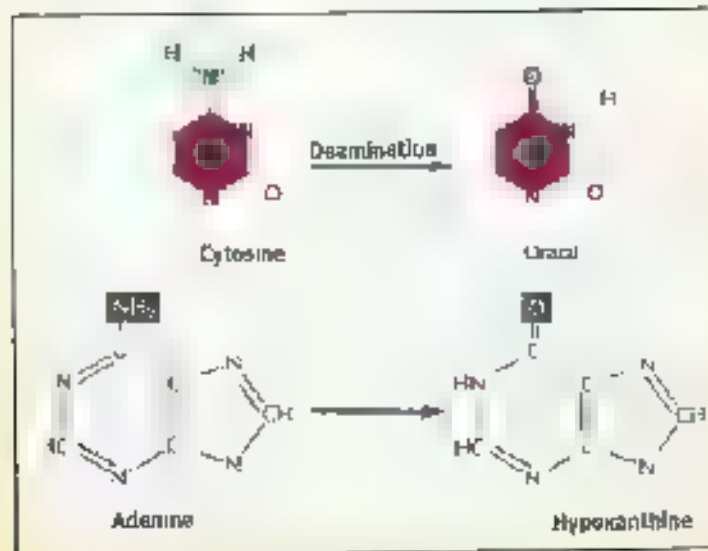
شكل ٥٩

ارتباط الإفراز المطري B₁ alloxan
مع الحيوانات في جزيء مادة الوراثة DNA

(شكل ٥٩، فقد ليوريس «جوانين»

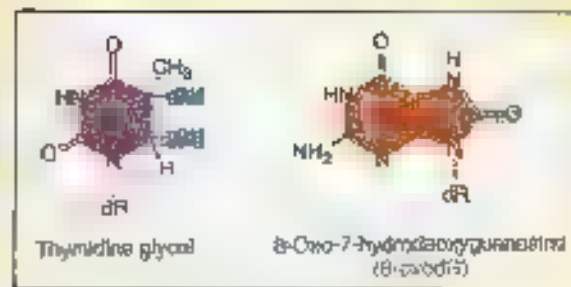
من شريط الحمض النووي DNA فيما

يعرف باسم Depurination



(شكل ٦٠)

نزع مجموعة «أمين» Deamination
من كل من القاعدتين سيتوسين وادين



(شكل ٦٢)

نماذج من تواج كيميائية نتيجة تعرض الحمض النووي لشوارد الأوكسجين الحرة = deoxyribose

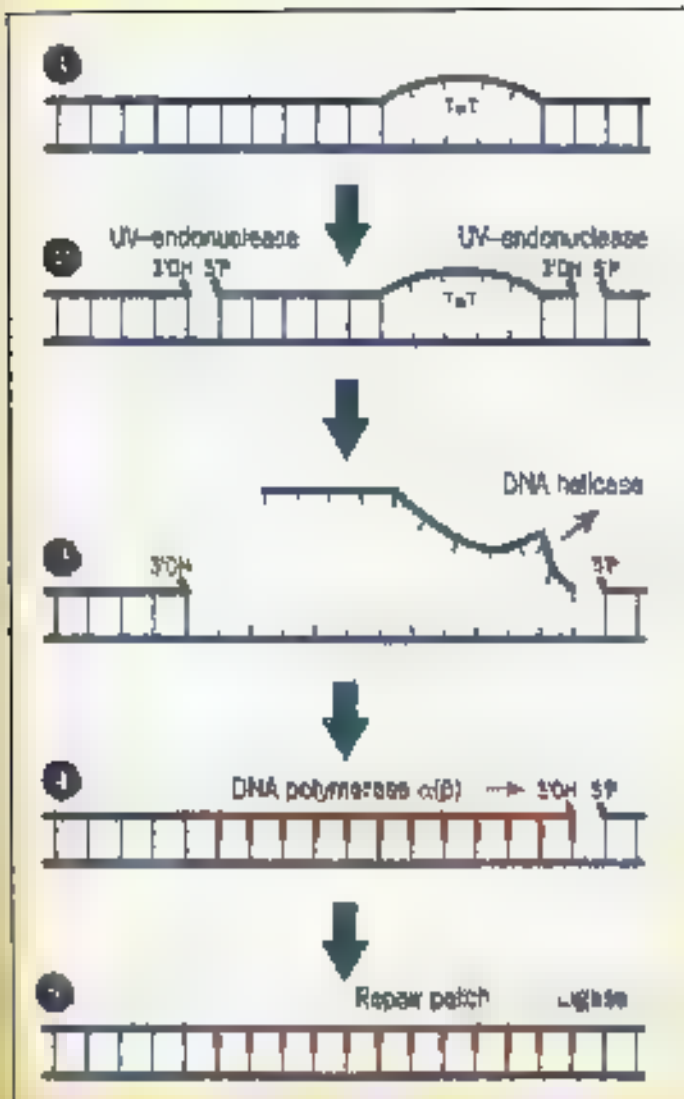
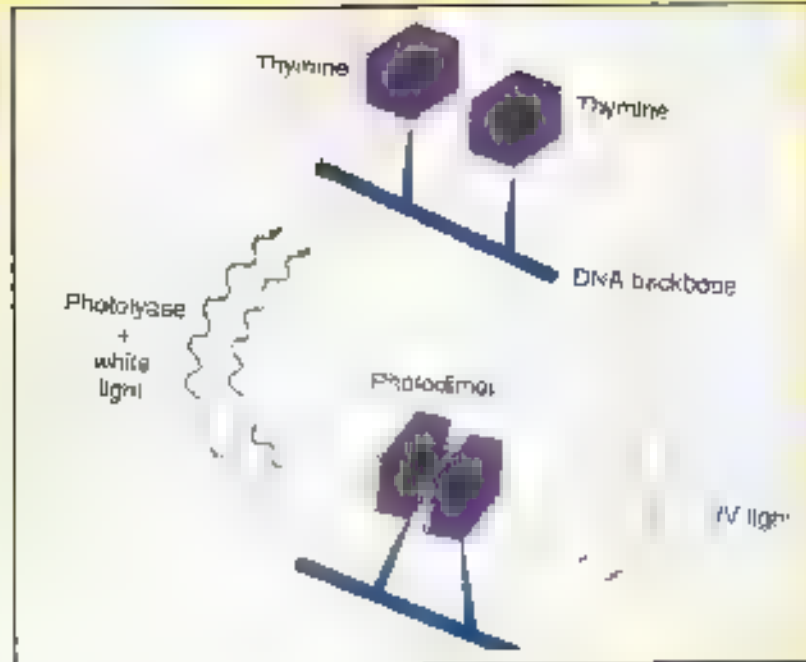
Normal	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Misprint	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Non sense	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Frameshift	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Deletion	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Insertion	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Duplication	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Expanding mutation	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
generation 1	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
generation 2	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
generation 3	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE

(شكل ٦٣)

جملة في السطر الاول تتكون كل كلمة من كلمتها من ثلاثة حروف اشبه بشمرب الجبن، واجراء تغييرين ما يحدث في هذه الجملة نسخة بعض التعديلات في حروفها وما يحدث في الجبن يسبب بعض الطفرات.

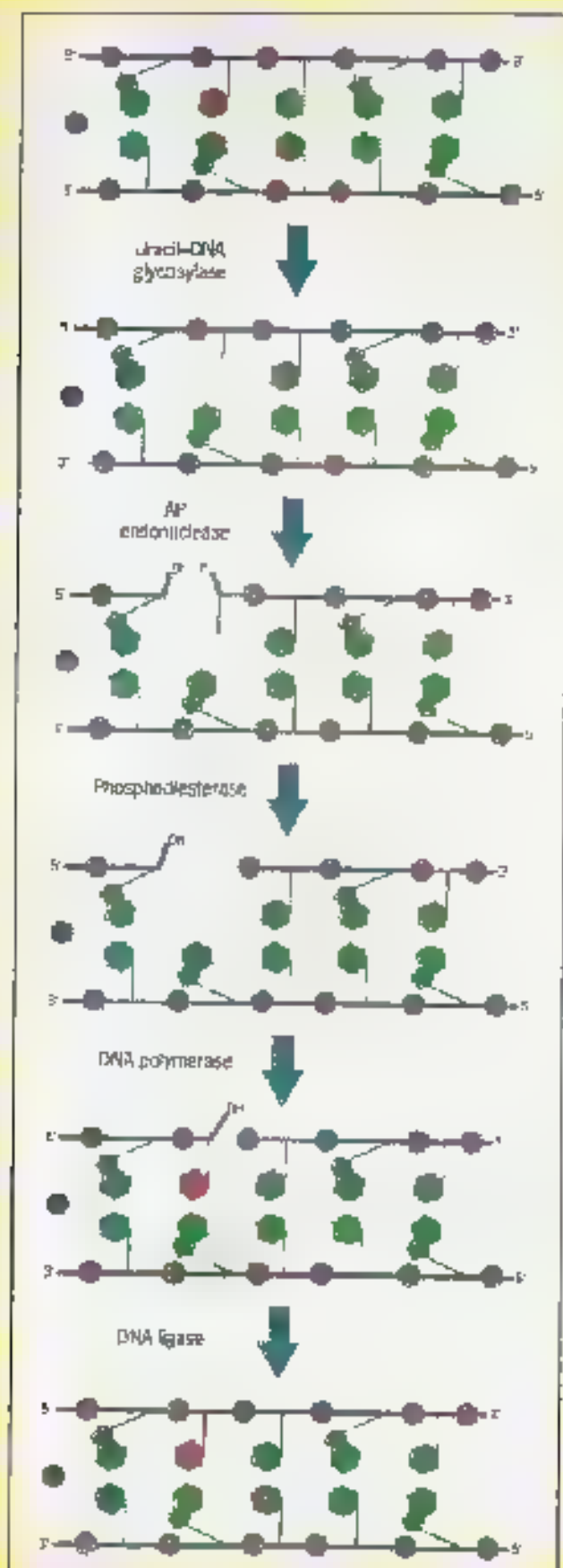
(شكل ٦٤)

ممكنك الدائم. الذي نجح مع
تأثير الأشعة فوق البنفسجية -
بواسطة إنزيم photolyase



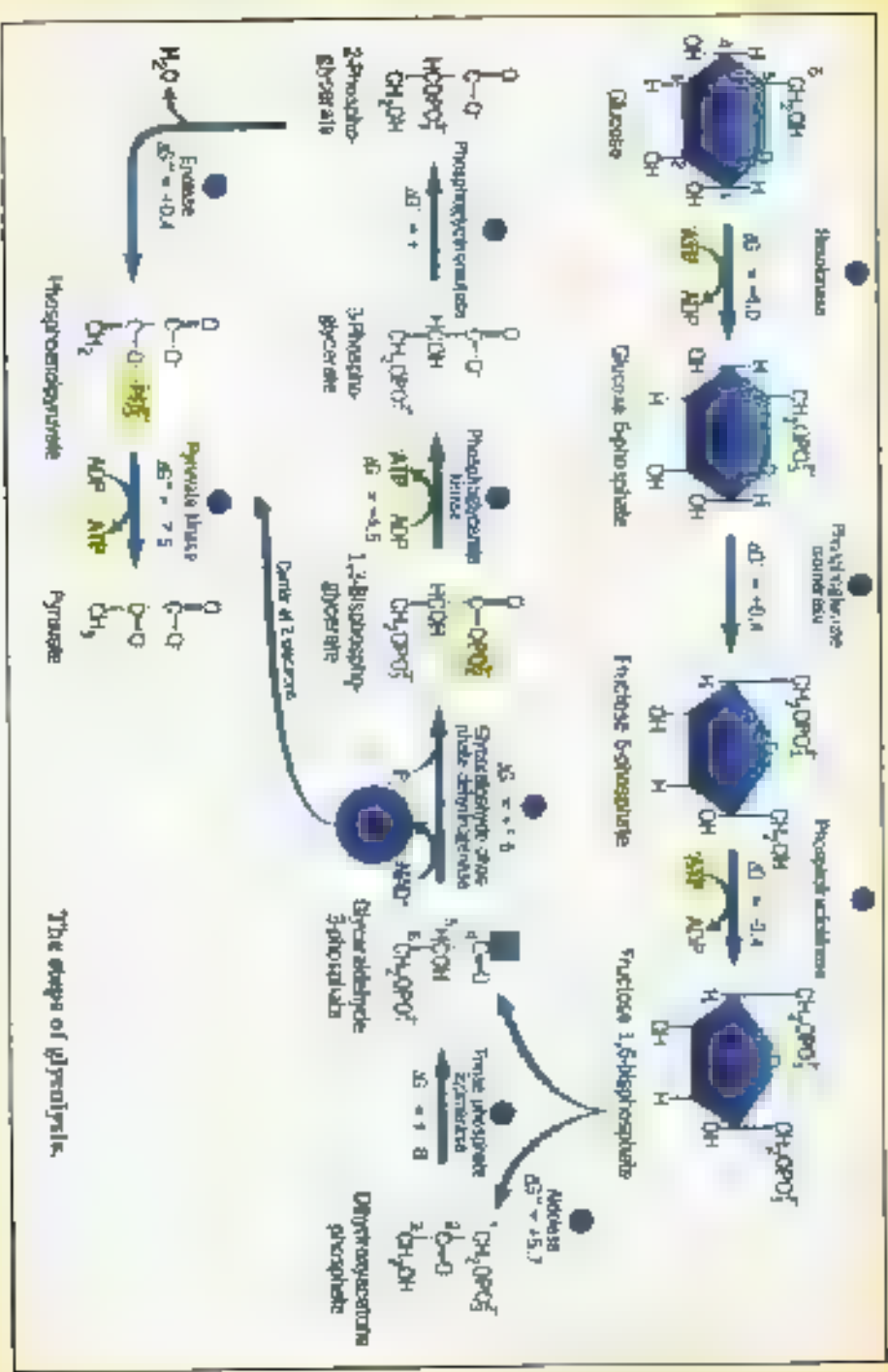
(شكل ٦٥)

اصلاح الحمض النووي DNA عن طريق البدء
بمقطع النيوكليوتيد Nucleotide excision repair

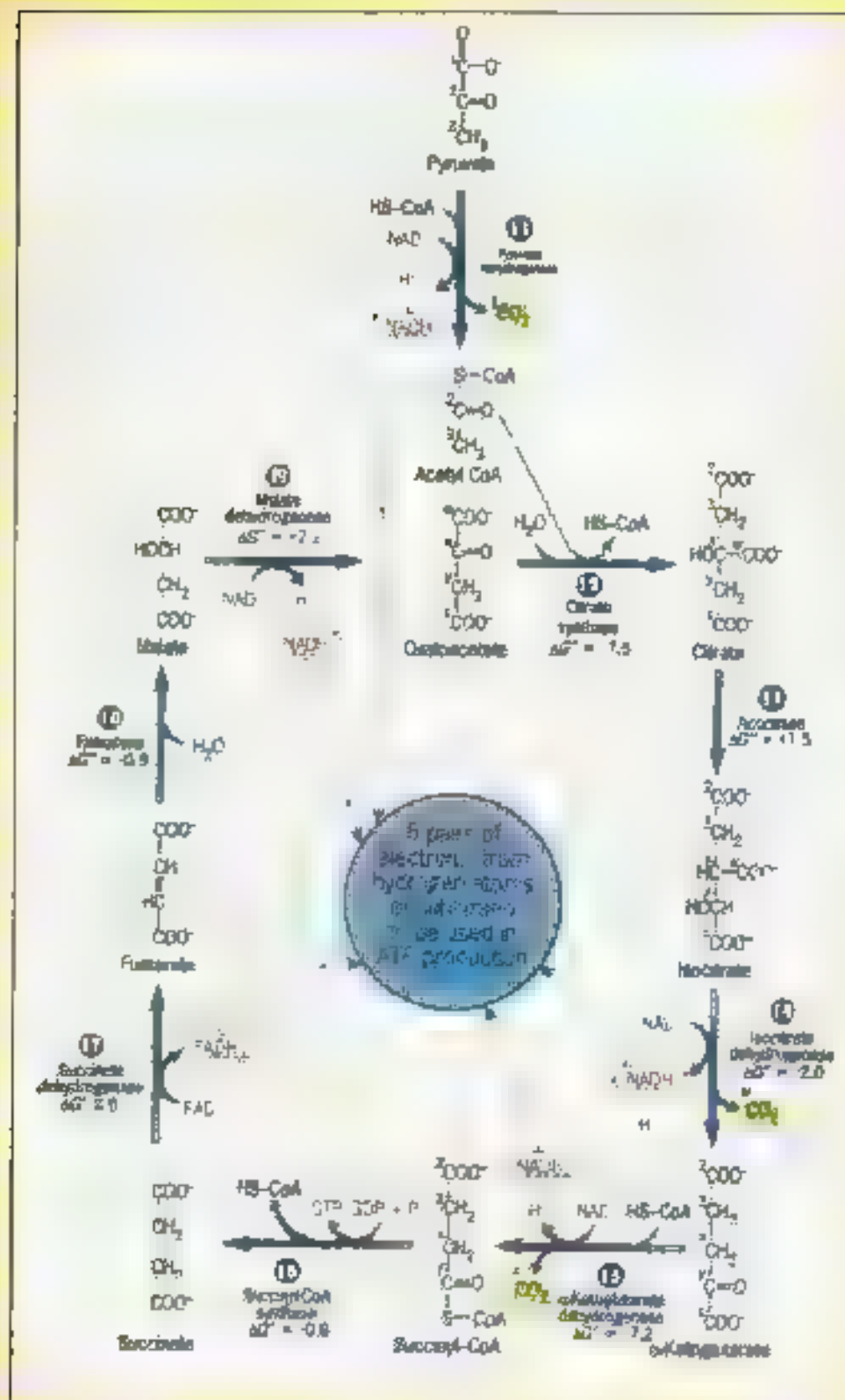


شكل ٦٧

اصلاح الحمض لسووي DNA
عن طريق البدء بقطع القاعدة
البيروجيمييه Base excision repair



شکل ۷۸
مراحل فسفولیز گلوکز



شكل ٧٢،

دورة كريبس

Krebs' Cycle

حسب اسم العالم

الذي صاغها

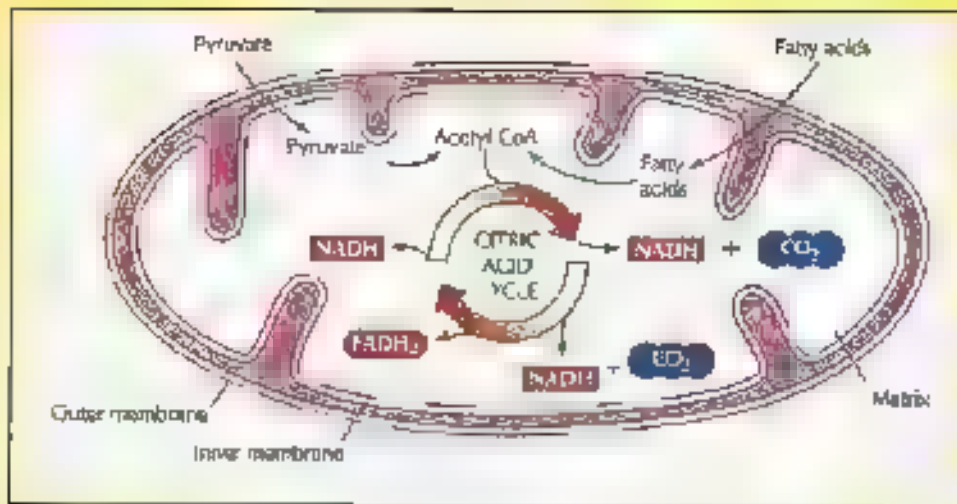
ويسمى أيضا

Tricarboxylic Acid Cycle

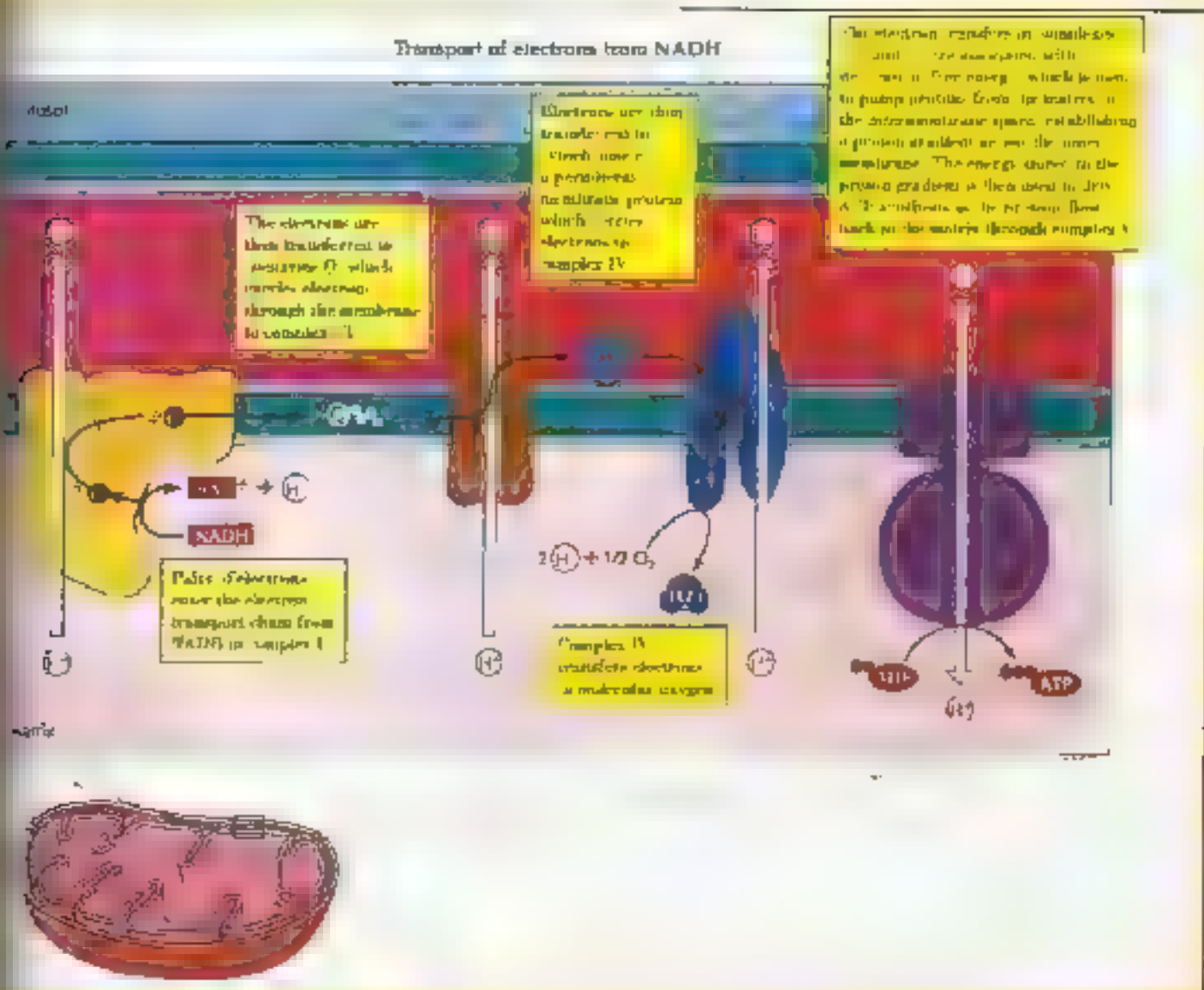
(TCA)

حسب أول مركب

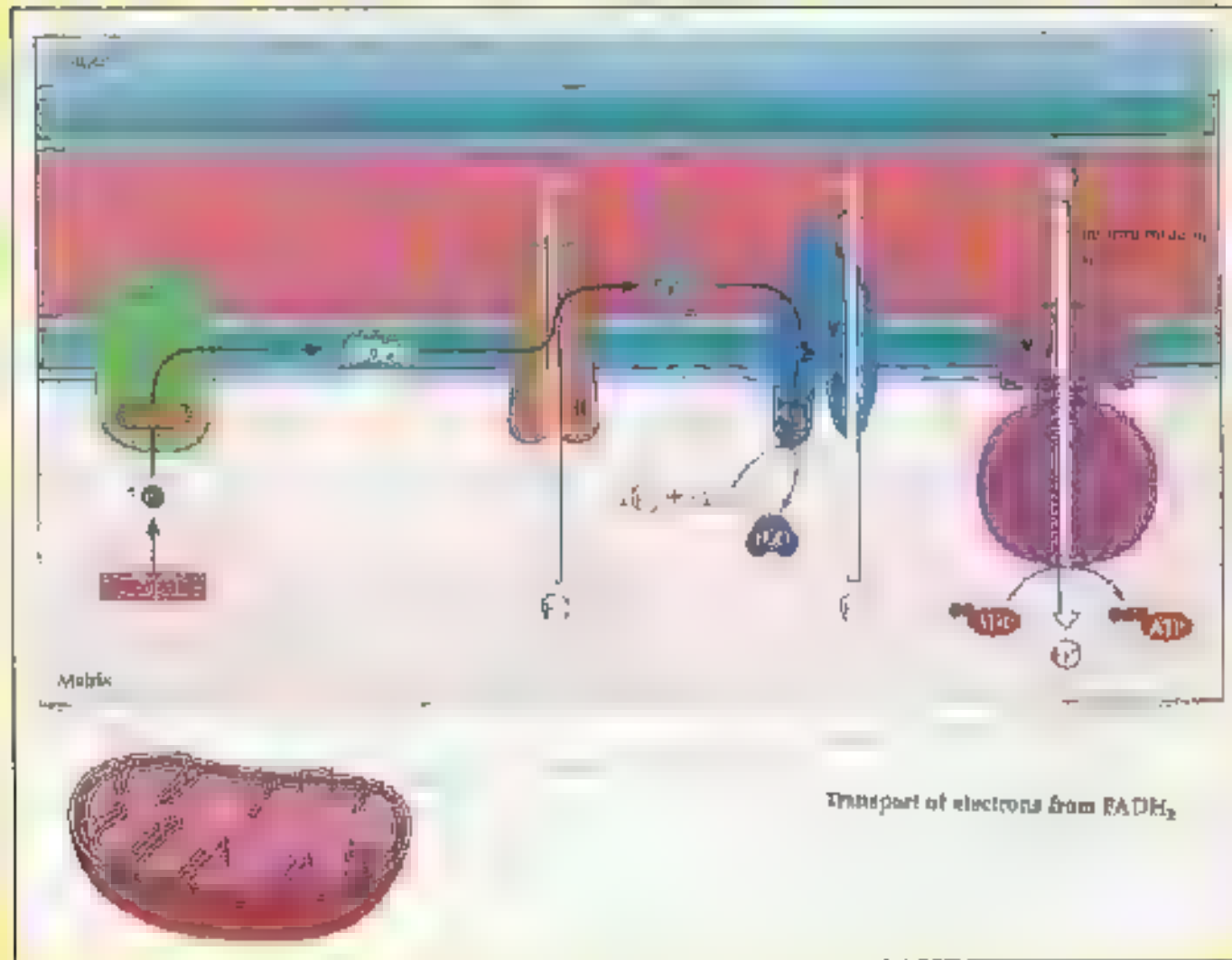
يتكون فيه



شكل ٧٤، الحولات الكيميائية في الأوصية الداخلية لميتوكوندريون

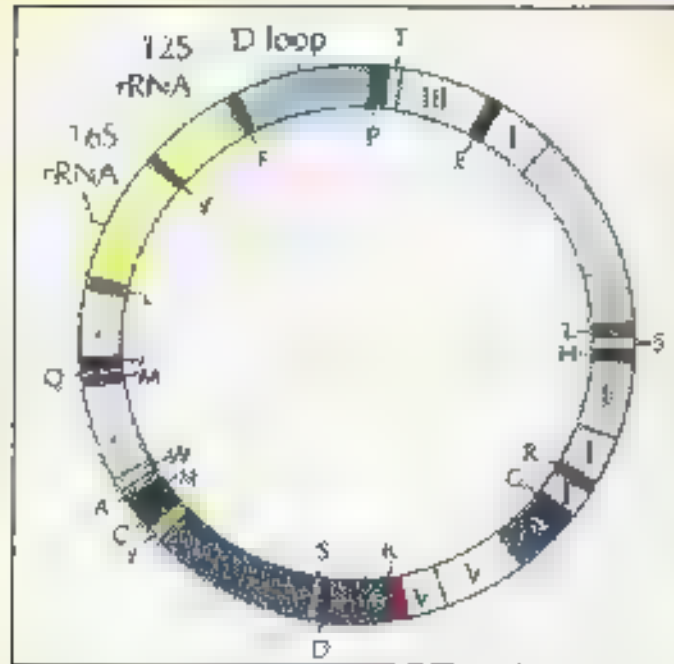


شكل ٧٥، نقل الإلكترونات من مركب NADH



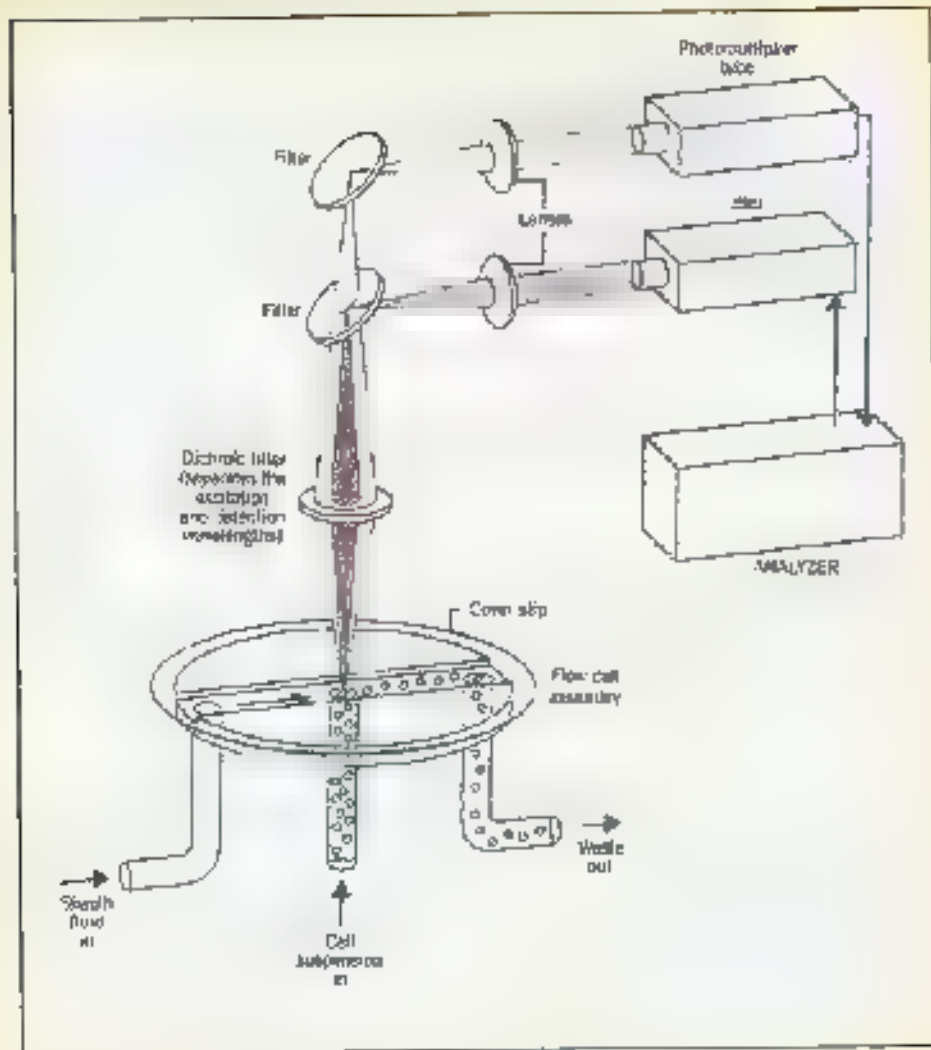
شكل ٧٦

نقل الإلكترونات من مركب FADH_2 لاحظ أن نقل الإلكترونات من مركب FADH_2 إلى O_2 لا يصحبه نقص ملحوظ في طاقة الحرارة وعلى ذلك فإن البروتونات لا تصبح غير المشبعة الدخلى
بميتوكوندري عند Complex I



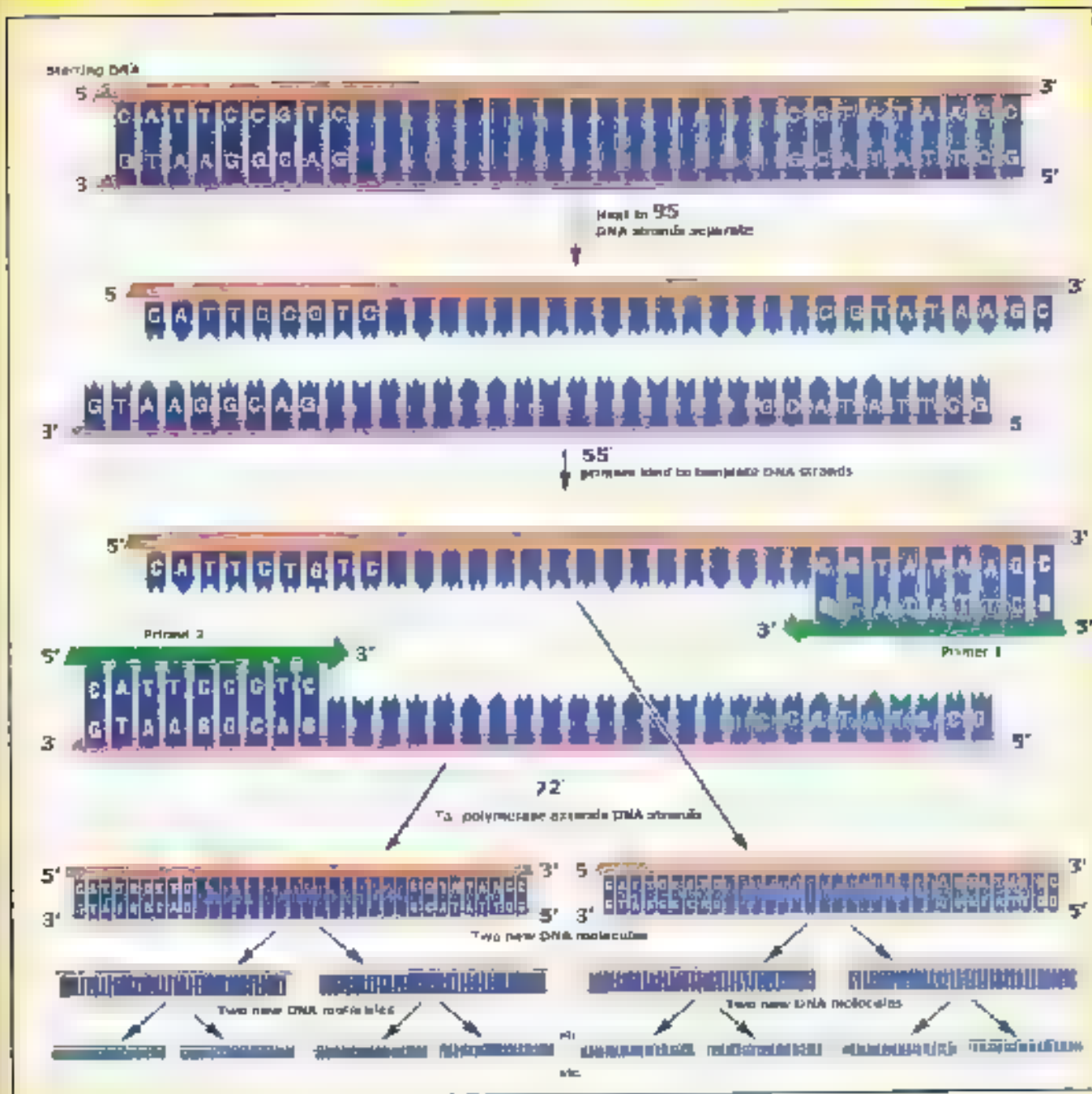
شكل ٧٧: جينوم الميتوكوندريون في الإنسان.
 يحتوي الجينوم على تسلسلات ترميز ١٢ مركب
 بروتينيًا تكون المركبات الخمسة ٦، ١٢، ١٤، ١٦، ١٨.
 كذلك يحتوي الجينوم على جينات ٢٨S، ١٦S تخص
 rRNAs ١٦ تشير إلى كل منها بحرف و تحديد على
 نصوص الأميني. اسطفا المشار اليها D loop
 على مشا تصاعدا DNA وبروموتار السج

الفصل الخامس



(شكل ٧٩)

رسم يوضح مكونات الاساميز في استخدام تقيير Flow cytometry



(شکل ۸)

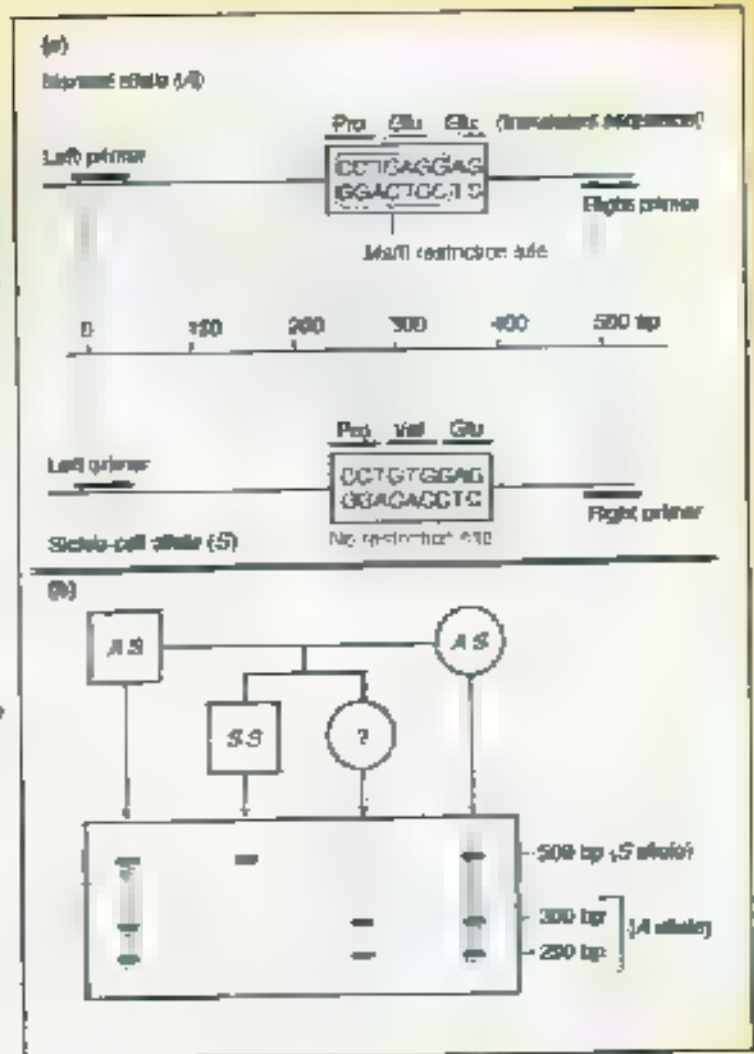
این عمل بقیه PCR بصافه عدد چرخهات حمص DNA بااستخدام جهاز Thermo Cycler تصعیرده الجریسات دورة بعد دورة لیس حقیقیه ولکله فقط لاسعاف دورات تجریسات المناجیه فی الحیز المتاح

(شخص AA)

استخدام تقنية PCR
والمسحرة gel electrophoresis
في تشخيص وجود مرض
التهنمية المتعلم

a) لرسم يعلو لتتابع النيوكليوتيدات
في الحالة السوية، وعندئذ يحمل إنزيم
القصر وهذا تكون الأجزاء المصاعفة
صغيرة الحجم الرسم السفلي لتتابع
النيوكليوتيدات في الحالة المرضية.
وعندئذ لن يعمل إنزيم القصر وهذا
تكون الأجزاء المصاعفة من حمض
DNA كبيرة الحجم

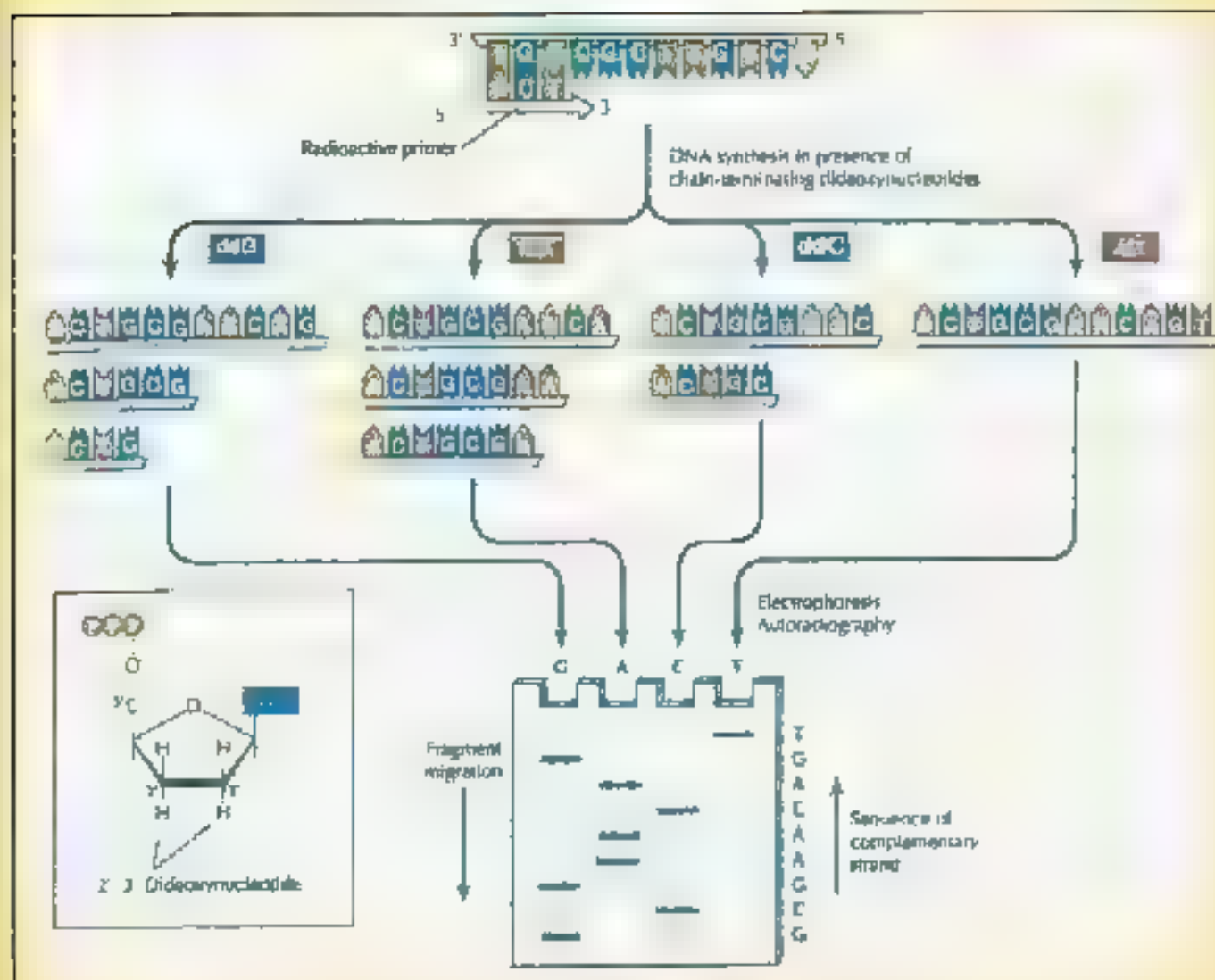
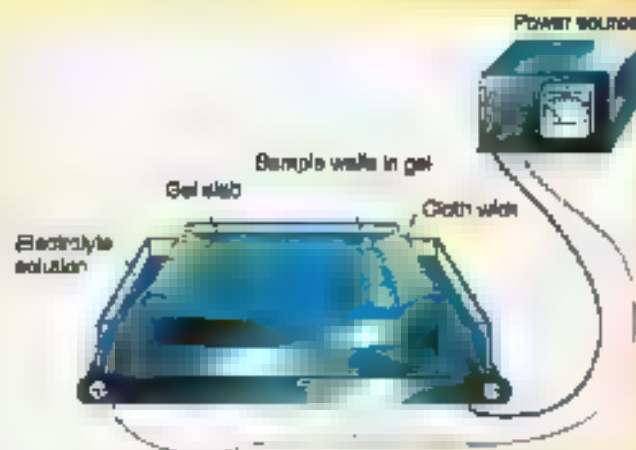
b) خريطة عائلية لرحل وزوجته أنجبا
طفلاً مصاباً بالمرض، والام حامل في
طفلة غير معلوم حالتها المرضية.
التفريد الكهربى في الجيلاتين أوضح
ان كلا من الاب والام حامل لجين مرضى
(حيث له شريط band كبيرة الحجم
500bp يمثل الجين السليم، وشريطان
2 bands صغيرا الحجم 300bp & 200bp



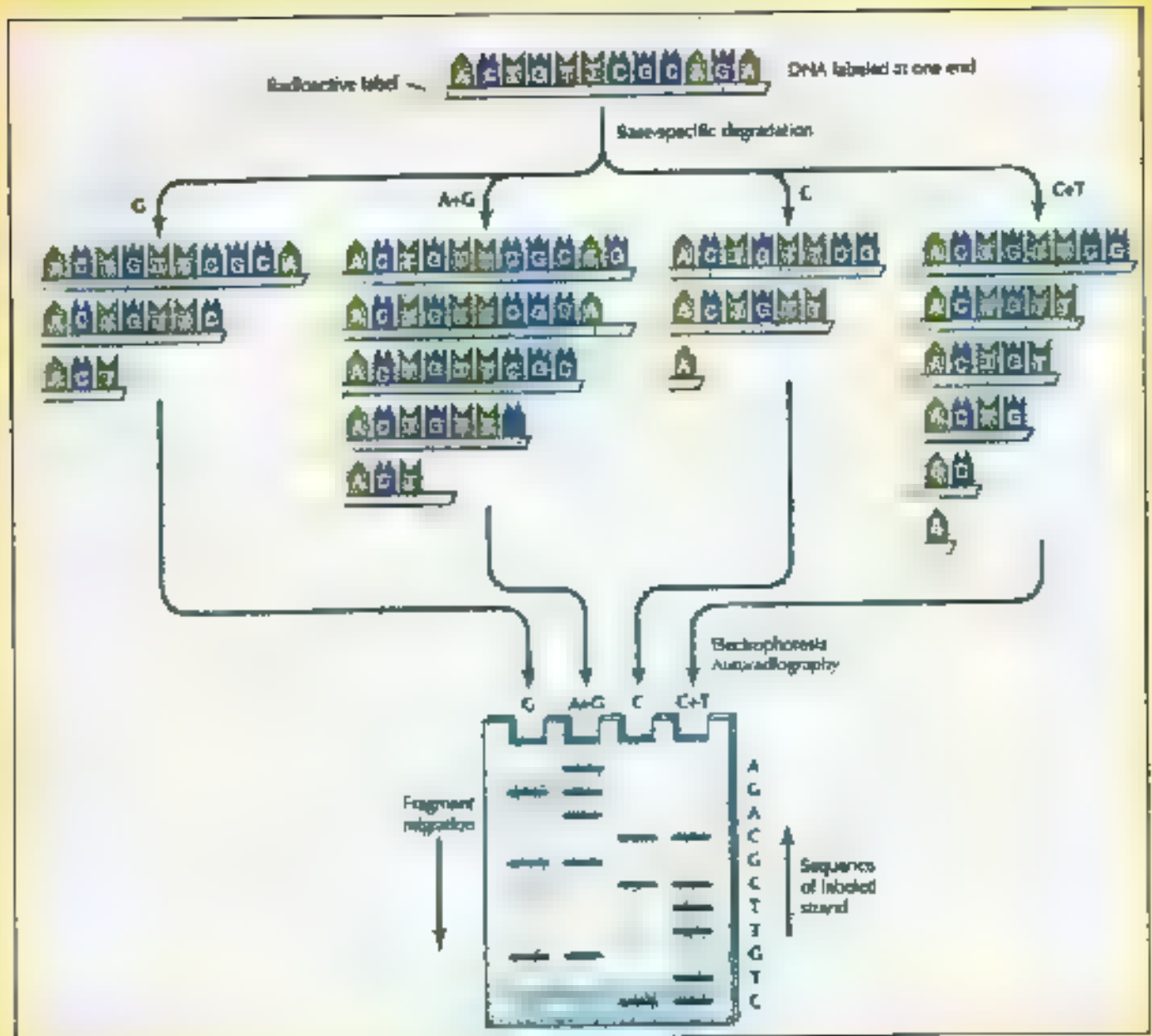
يمثلان جرسى الجين غير السوى، وهذا فكل منهم حسب في الصفة المرضية ولا تظهر عليهما
أعراض المرض أما الطفل الأول فمادته الوراثية كلها لم تقطع بإيزيم القصر وبالمالي نجعت
كلها وانجعت band واحدة كبيرة الحجم (500bp) أما الجمان فقد أعطى شريطين 2 bands صغيرى
الحجم فقط مما يدل على عدم احتوائه على مادة وراثية لم تقطع بإيزيم القصر وبالمالي فحياته
سليمة ويرمز له AA

(شكل ٨٢) جهاز التمريد الكهربى على الجيلاتين
 gel electrophoresis لوح الجيلاتين يوضع فى الإناء
 الداخلي. محلول الكتروليتى يوضع فى الإناءين
 الخارجى والدخلى. قطع ورقية يغمر لتصل ما بين
 السائل فى الإناءين. التطبيق الخارجى يتصل عند
 حد جوانبه بمصدر كهربى. تعمل حفر slots or
 wells فى لوح الجيلاتين بحيث القطب الكهربى
 السالب يوضع لكل عينة من الحمض النووى DNA
 فى إحدى الحفر ثم يتم تشغيل التيار الكهربى.
 يعمل ذلك على تحريك قطع الحمض النووى داخل
 حفره داخل الجيلاتين. طول المسافة التى
 تقطعها قطع الحمض النووى داخل لوح الجيلاتين

تناسب عكس مع حجم كل منها. يتم اظهار مواقع تجمعات قطع DNA عن طريق صبغ معين.

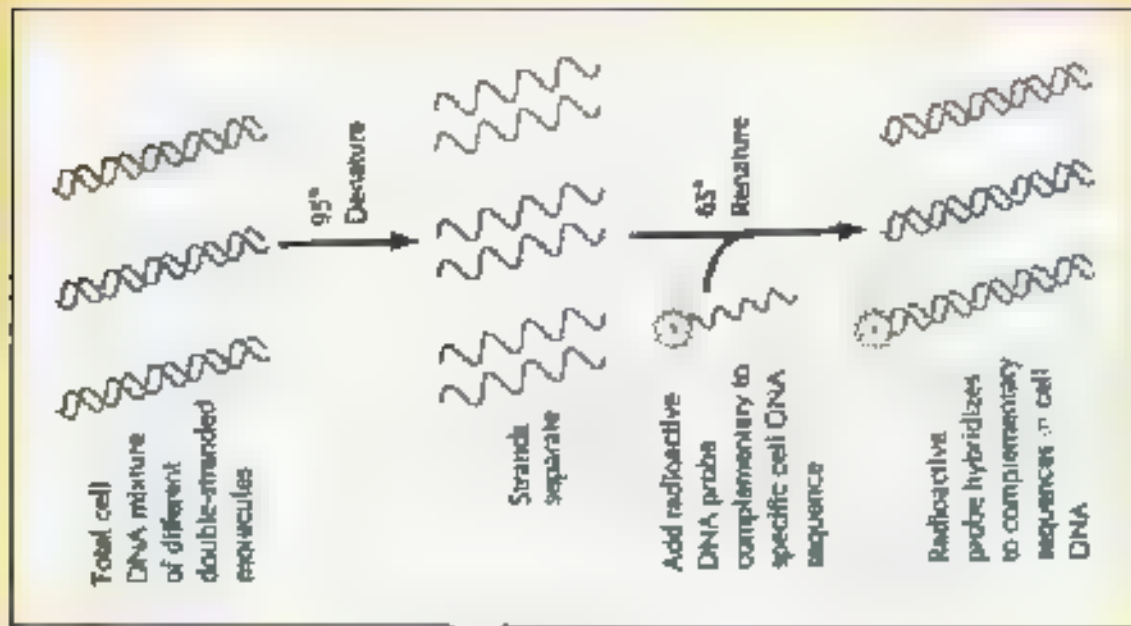


(شكل ٨٣) طريقة سanger للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات فى الحمض النووى DNA

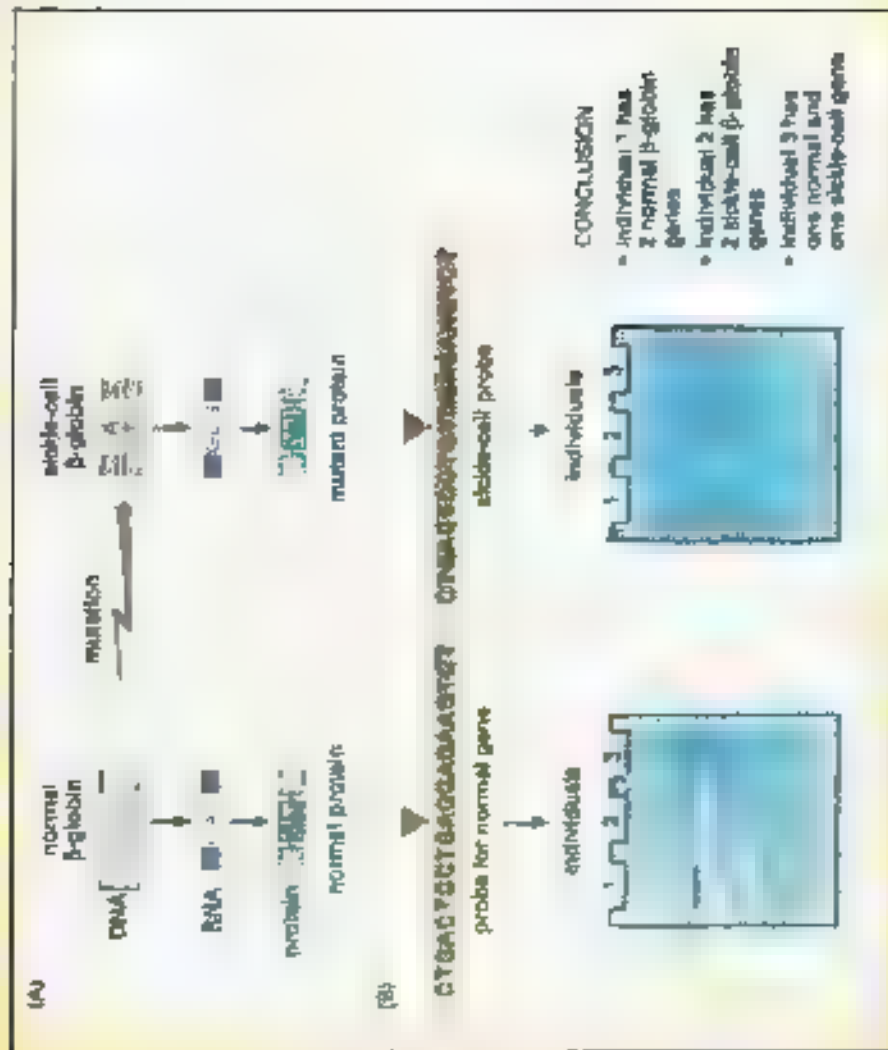


(شکل ۸۵ ب)

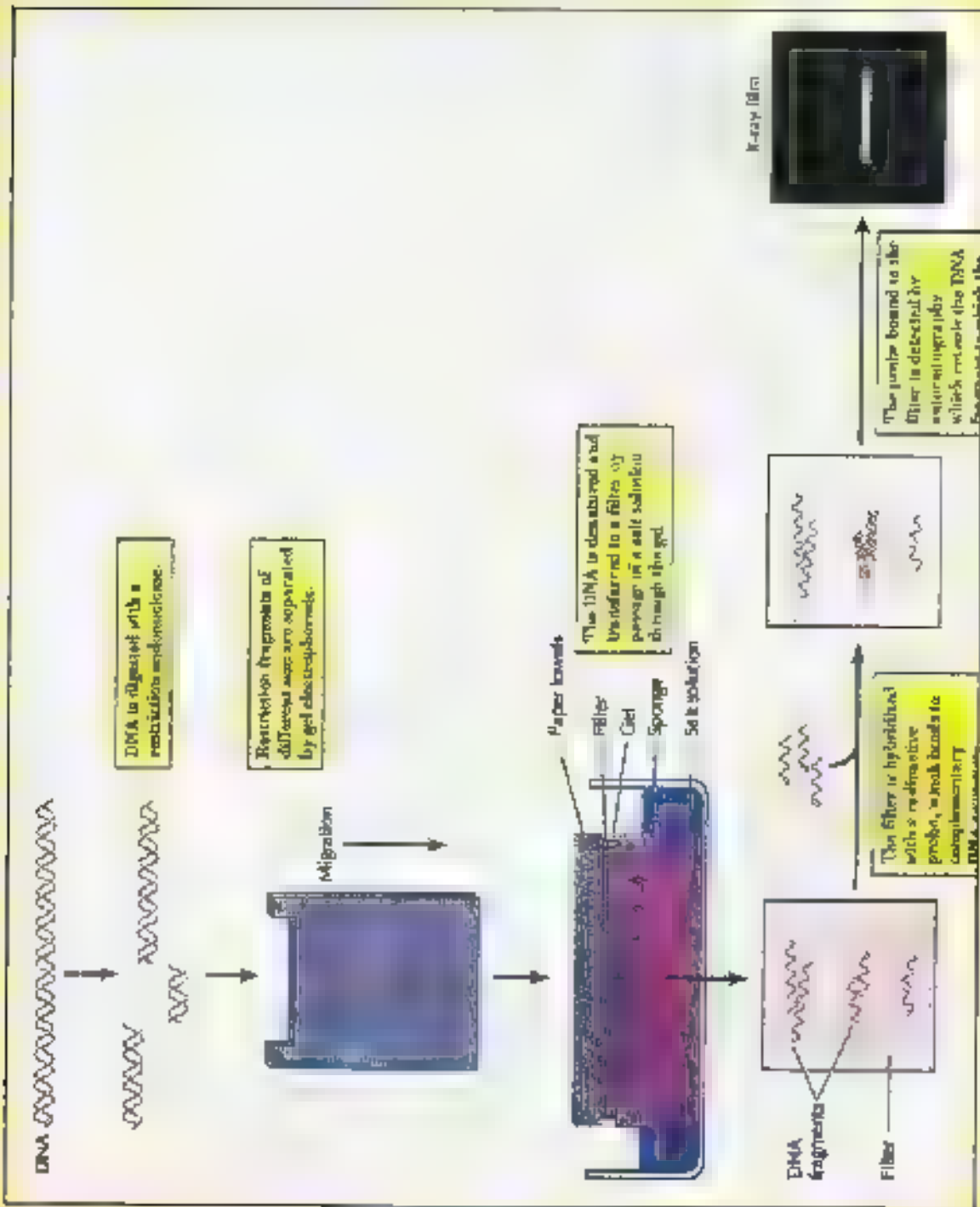
طریقه مکسام و جیلبرت لیکشف عن تتابع لیوکلونیدات فی الحمض النووی DNA



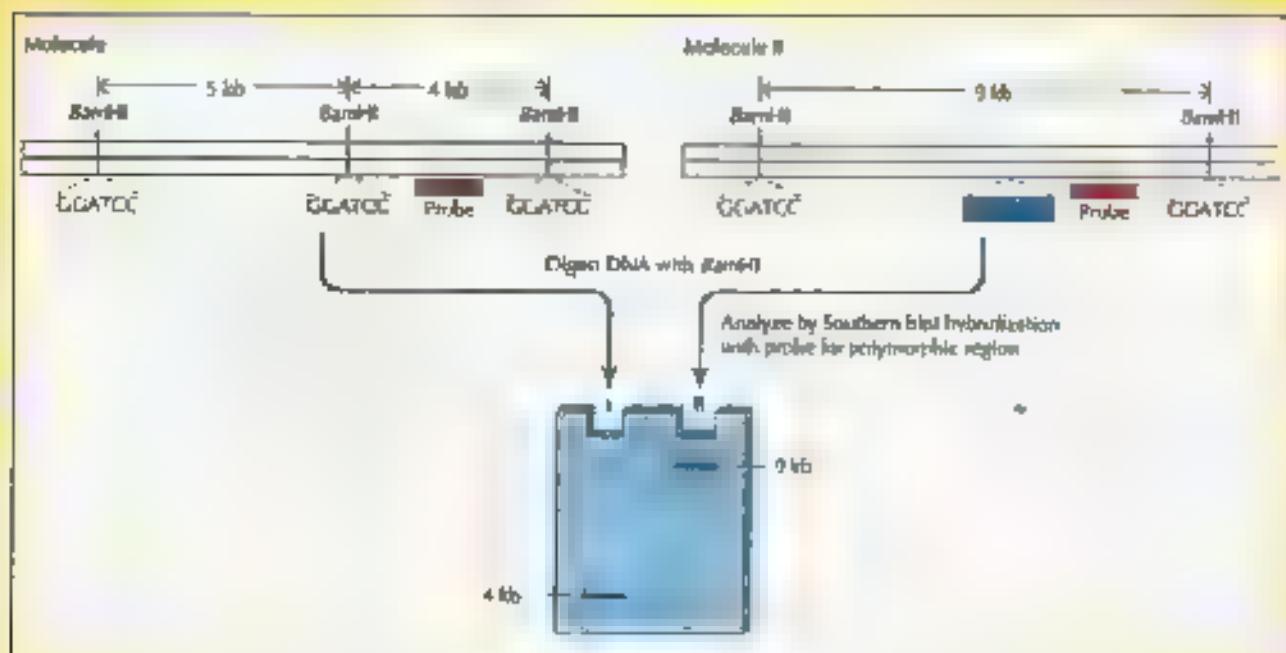
(شكل ٨٦) بسبب عدم مجس مشع من الحمض النووي DNA للكشف عن تتابع معين من جزيئات الحمض، أنظر اللقطة.



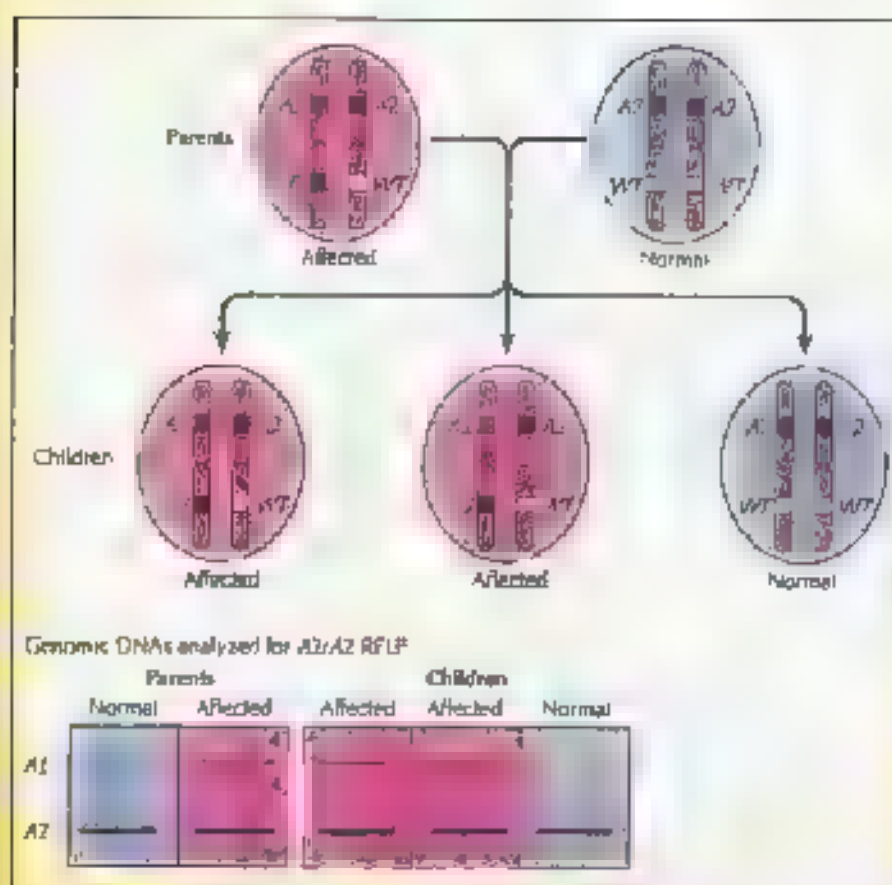
(شكل ٨٧) الكشف عن وجود الطفرة المسببة للأنيميا المجالية باستخدام مجسات والمصل الكهربائي في سبيلات (أنظر اللقطة).



نسخة (مكتبة) تقنية التقاط صور. الطور الثاني



شكل ٩١ تقنية RFLP يمكن بها الكشف عن وجود طفرة باستخدام ابريم قصير، ومجس Probe والفصل الكهربى فى الجيلايين، الطفرة فى جزيء DNA الى يمينين تتمثل فى طغور «A» الى «G» مما جعل ابريم القصير لا يعمل عند هذا الموقع



شكل ٩٢ مثل لارتباط linkage، حيث مرض مع موقع حدوث RFLP التفرقة بين الشخص المريض والشخص السوي تصبح من التصيد الكهربى على الجيلايين. فى هذا المثال يوجد linkage بين A1 and D (راجع المنى).

Alzheimer's Disease =
 Dementia and memory loss
 Progressive degeneration of the brain

Neurofibril =
 Rod-like building
 blocks in central
 nervous system

AD =
 Late-onset degenerative
 Nervous disease
 is associated with $\text{A}\beta$

Alzheimer's Disease =
 A chronic degenerative
 disorder occurring
 frequently among
 elderly people

Familial Colon Cancer =
 One 300 people have
 the gene of which 85%
 are likely to develop
 the disease

KEY

- color-coded markers
- Gene mapped but not yet cloned
- Cloning is ongoing through family linkage study at DRI
- Gene mapped but not yet cloned

© 1994 DRI

Marfan's Syndrome =
 Tissues of the connective tissue and support
 structures are weak

Marfan's Syndrome =
 Connective tissue disorder
 caused by defect of the connective
 tissue

Asymptomatic lateral sclerosis =
 (aka. Gellera's Disease)
 Fatal degenerative disease of the
 brain

ADA Deficiency =
 Severe susceptibility to infections
 First infectious consultant
 treated by gene therapy

Friedreich's Ataxia =
 Extremely high cholesterol

Myotonic Dystrophy =
 Progressive form of
 muscular dystrophy

Angiodysplasia =
 Accumulation of the
 blood vessels in the
 brain

Angioma =
 A tumor of the blood
 vessels

Polydactyly =
 Extra resulting in enlarged
 extra fingers

Polycystic Disease =
 A genetic disorder
 characterized by
 multiple cysts in
 the pancreas, liver, and
 kidneys

Polycystic Disease =
 A genetic disorder
 characterized by
 multiple cysts in
 the pancreas, liver, and
 kidneys

Polycystic Disease =
 A genetic disorder
 characterized by
 multiple cysts in
 the pancreas, liver, and
 kidneys

Polycystic Disease =
 A genetic disorder
 characterized by
 multiple cysts in
 the pancreas, liver, and
 kidneys

Shiga Cell Anemia =
 A rare blood disorder
 caused by a toxin
 produced by a
 bacteria called
 Shiga toxin

Shiga Cell Anemia =
 A rare blood disorder
 caused by a toxin
 produced by a
 bacteria called
 Shiga toxin

Shiga Cell Anemia =
 A rare blood disorder
 caused by a toxin
 produced by a
 bacteria called
 Shiga toxin

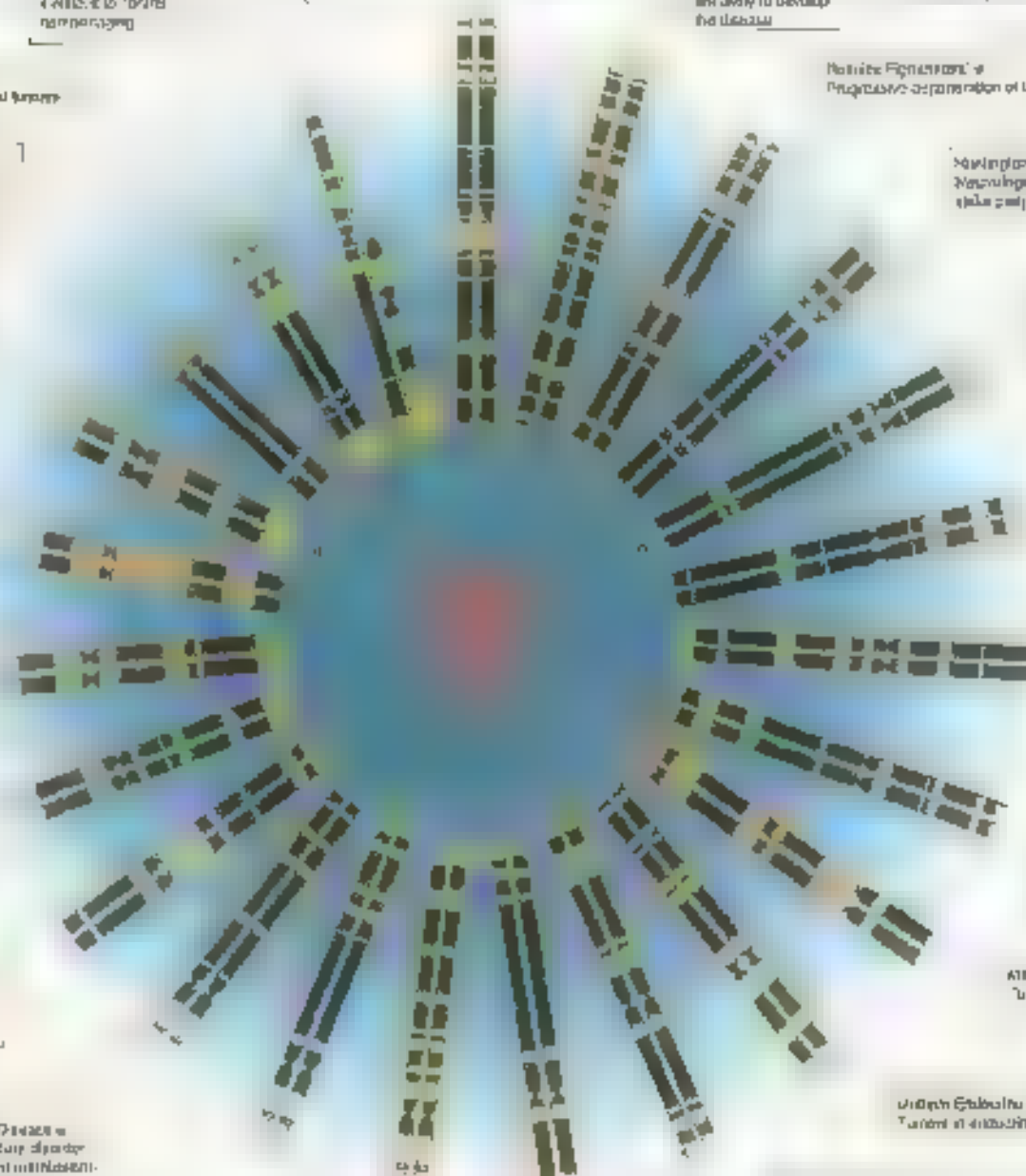
Shiga Cell Anemia =
 A rare blood disorder
 caused by a toxin
 produced by a
 bacteria called
 Shiga toxin

Shiga Cell Anemia =
 A rare blood disorder
 caused by a toxin
 produced by a
 bacteria called
 Shiga toxin

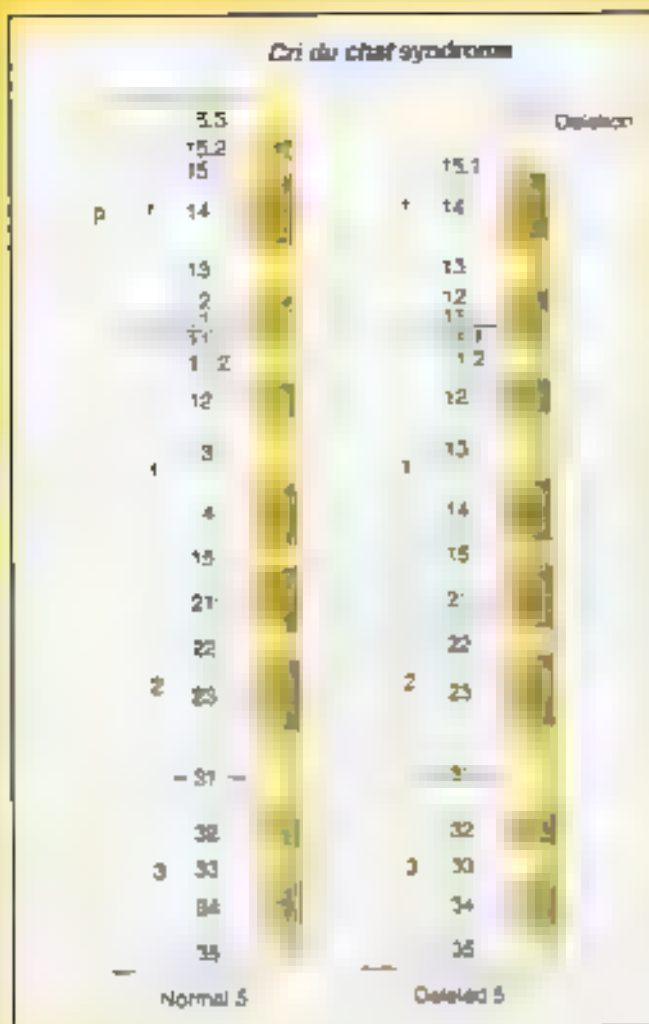
Shiga Cell Anemia =
 A rare blood disorder
 caused by a toxin
 produced by a
 bacteria called
 Shiga toxin

Shiga Cell Anemia =
 A rare blood disorder
 caused by a toxin
 produced by a
 bacteria called
 Shiga toxin

Shiga Cell Anemia =
 A rare blood disorder
 caused by a toxin
 produced by a
 bacteria called
 Shiga toxin

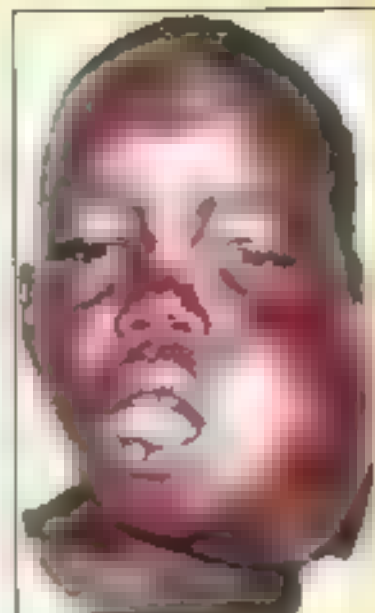


شكل ٩٢: كروموسومات الإنسان موقعا عليها أهم الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان



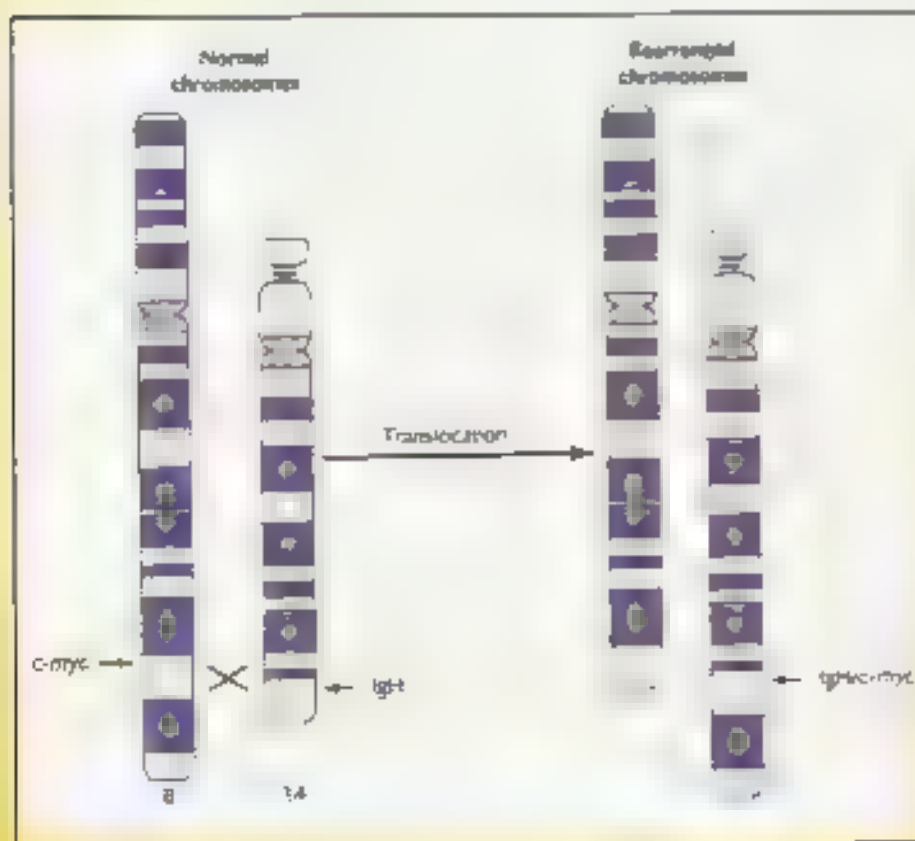
الشكل ١٠

إلى اليسار الكروموسوم رقم (5) الطبيعي، إلى
اليمن الكروموسوم رقم (5) لشخص مصاب
بالمرض الوراثي cri du chat syndrome
لاحظ أن طرف الذراع القصيرة ميتوز Deleted



(شكل ١٠٢)

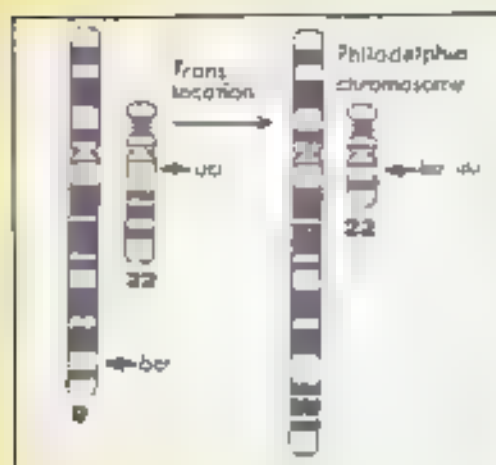
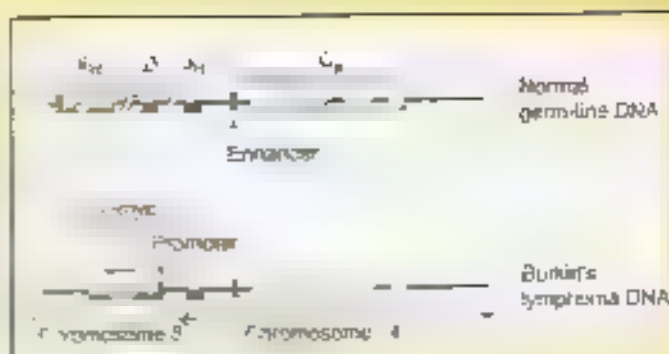
طفل مصاب بالمرض الوراثي
Burkitt lymphoma



(شكل ١٠٣)

انتقال جرم من الكروموسوم
رقم (٨) - والذي يحمل
الجين المسرطن الأولي c-myc
- وإليه حمله بالكروموسوم
رقم (١٤) عند موقع الجين
المستول عن السلسلة
الطويلة في الجسم المضاد
antibody والتي يرمز لها
(IgH). ويؤدي ذلك إلى أن
الجين c-myc يصبح تعبيره
غير سوى.

(شكل ١٠٤) الرسم العلوي لجذر من الكروموسوم رقم ١٤: الرسم السفلي يبين الجين *c-myc* الخاص بالكروموسوم رقم (٨) واسفاله بجانب المجموعة Cp الخاصة بالكروموسوم رقم (١٤) وعلمه يصح الجين *c-myc* تحت تأثير enhancer مما يؤدي الى إنتاج كمية كبيرة من البروتين



(شكل ١٠٥) انتقال الجين المسرطن *bcr* من الكروموسوم رقم ٩ الى الكروموسوم رقم ٢٢ ليكوّن ما يعرف باسم «كروموسوم فيلاديلفيا» المرتبط بحالة سرطان الدم المعروفة باسم *Chronic myelogenous leukemia* لاحظ ان الجزء المتقول يرتبط بالكروموسوم رقم (٢٢) في وسط الجين *bcr*

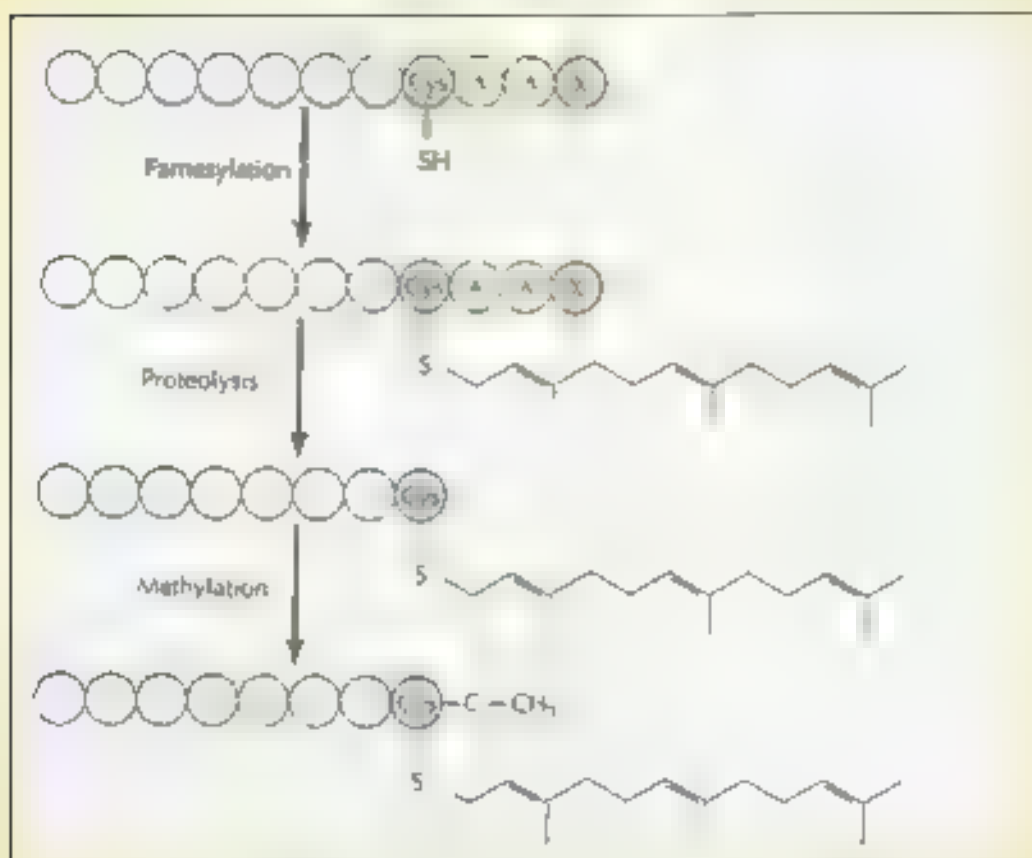
(شكل ١٠٧)

حرق
الهيموجلوبين
يتكون من
اربع سلاسل
من الاحماض
الامينية اثنتان
الى واثنان يينا
بالاصاف الى اربع
مجموعات حديد
(هيم)



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	148	149
Normal	Ala	Thr	Val	Leu	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val
	ACC	GAA	CA	ATG	TC	TG	CTG	GTC	GGC	GAC	CTC	CTC	CTC	CTC	CTC
Oncogenic	Ala	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val	Val

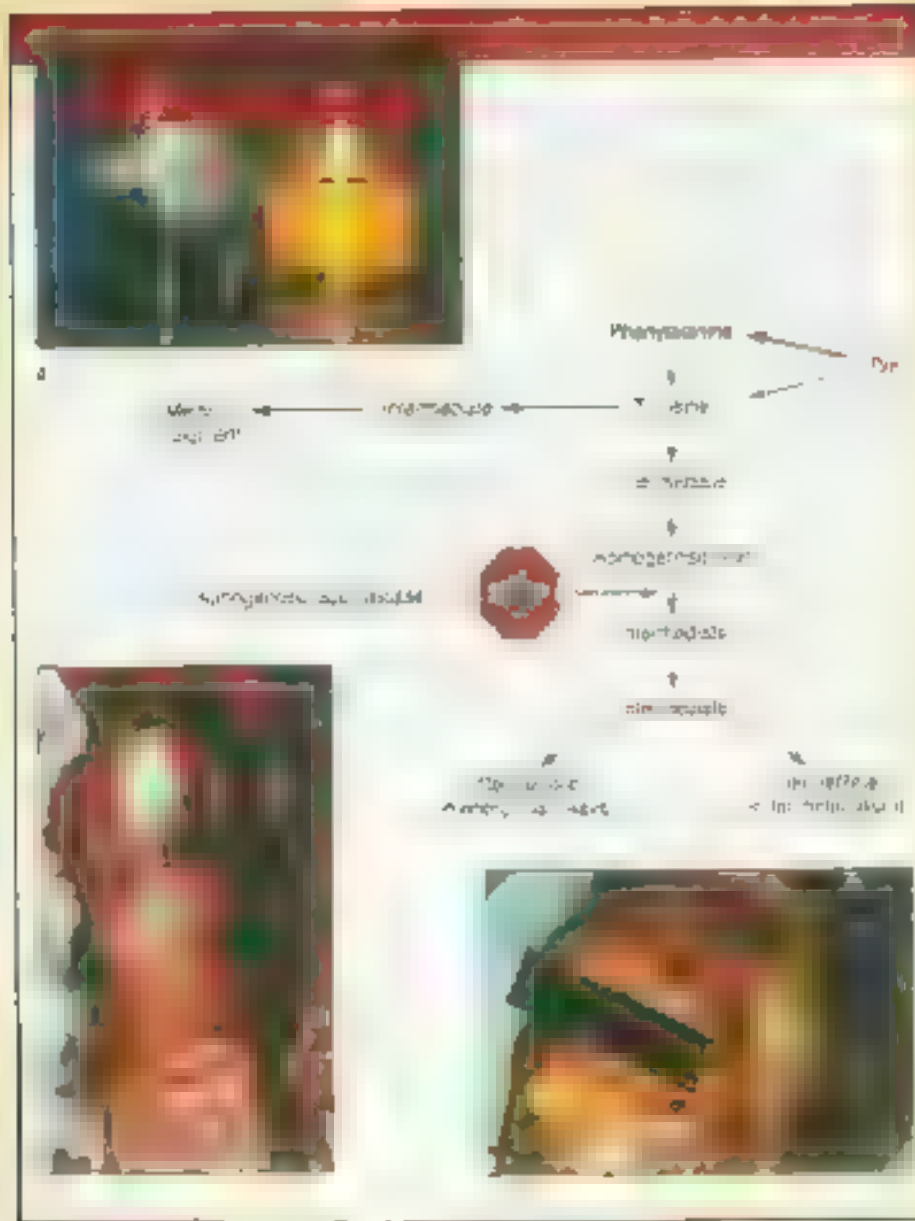
شكل ١٠٩ يكون الجين المبرطل فيه الذي يصاب سرطاني المثانة عن طريق
 صمغ دمطيه حول الشفرة رقم ١٢، من ثانياً الى ١٤ وبالمالي وضع الحمض
 الاميني «فالين» بدلا من الحمض الاميني جليسين



(شكل ١١٠)

Prenylation أي إضافة دهون معينة تحتوي على prenyl groups للسستين
 عند الطرف C-terminal. يتم ذلك وفقا للمعطيات الآتية.

١. يمتص السستين بـ حمض phatic (١, ٢, ٣) يسعها حمض اميني
٢. ثالث ١ فصاف مجموعة farnesyl تتكون من ١٥ ذرة كربون
٣. يرال الاحماض الامينية الثلاثة سالفة الذكر فيصبح السستين
 عند C-terminal
٤. فصاف مجموعة ميثيل للسستين.



(شكل ١١٢)

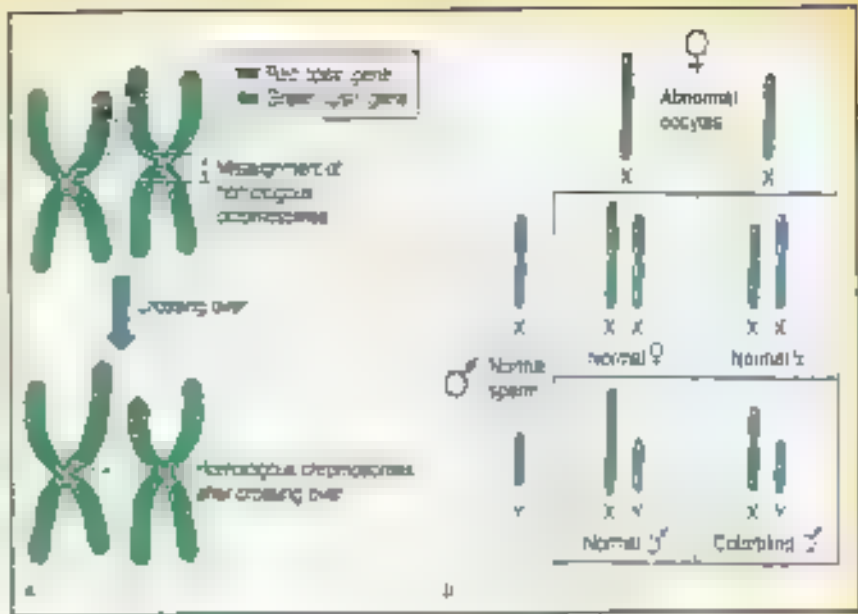
حالة *Homogentisic acidase* التي تنشأ عن نقص إنزيم *Homogentisic acidase* الضروري لتحويل العدائية للحمض الأميني Tyrosine (انظر للمتن).

شكل ١٢٦

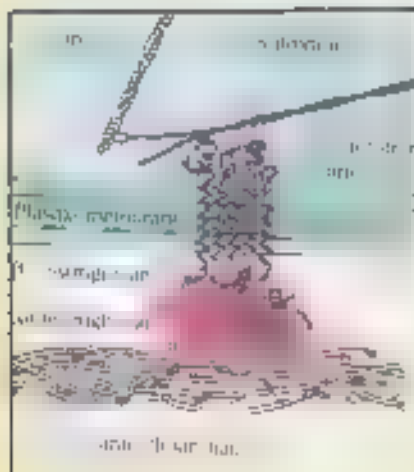
الآلية تورث على اللون

الى اليسار فوق: الكروموسومات
(X) قبل حدوث التصالب والعبور
ومعها متجاوزان ولكن في
تقابل غير منضبط.

الى اليسار تحت: الكروموسومات
بعد حدوث التصالب والعبور
وتنتج عن عدم انضباط
تعاينها تبادل غير متساو بين
الكروماتيدين الداخليين



خارج المستطيل الداخلي يشاهد احتماليين لبويضات الانثى واحتماليين لحيوانات المنوية
د حل لمستطيل الداخلي يشاهد الاحتمالات الاربعة للسائل الناتج عن التزاوج



شكل ١٢٨) بروتين النسترولين
يرتبط بين حيوط الهيكل الخلوي
في سيمبلازم النصف العصبي
والجنيكوبروتين العابر لغشاء
الخلوي والذي يرتبط مع مكونات
خارج النصف العصبي

شكل ١٢٧

تورث مرض

Lathyrus

وهو صنف

مستقيمة مرتبطة

بالكروموسوم (٦)

يشاهد في هذا

الشكل ساق مصابة

بالمرض كما يشاهد

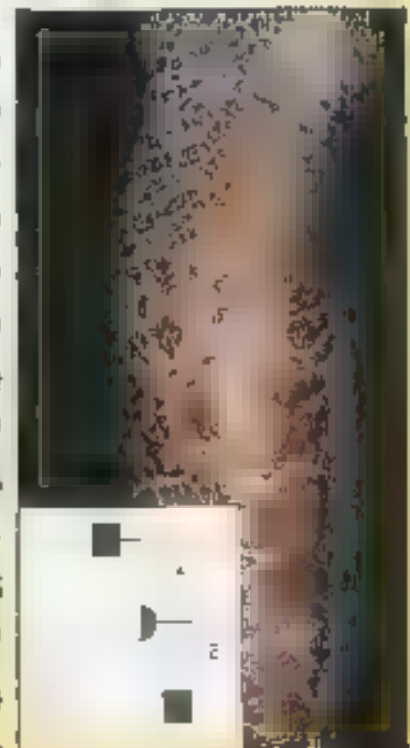
حريطة غائبة من

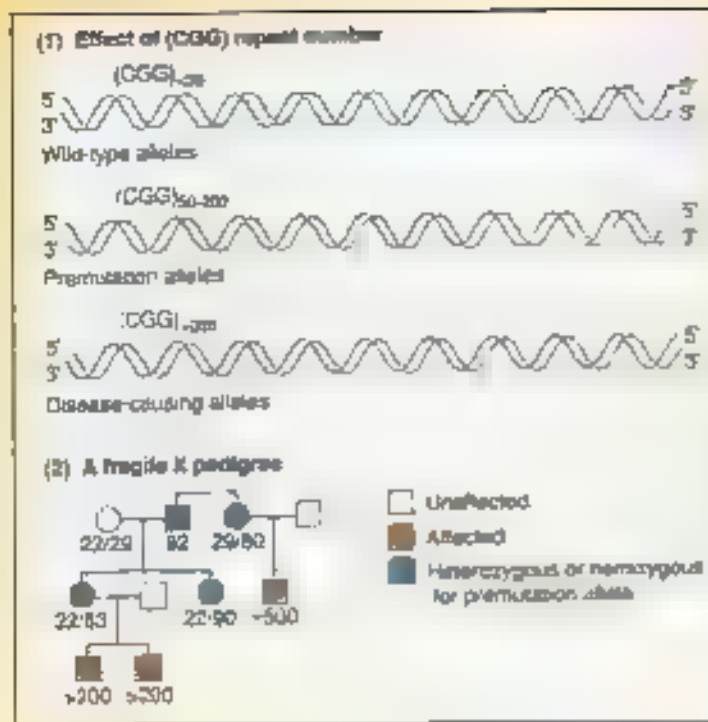
ثلاثة احوال نوضح

الآلية تورث المرض

واصابة رجل وحيدة

بالمرض



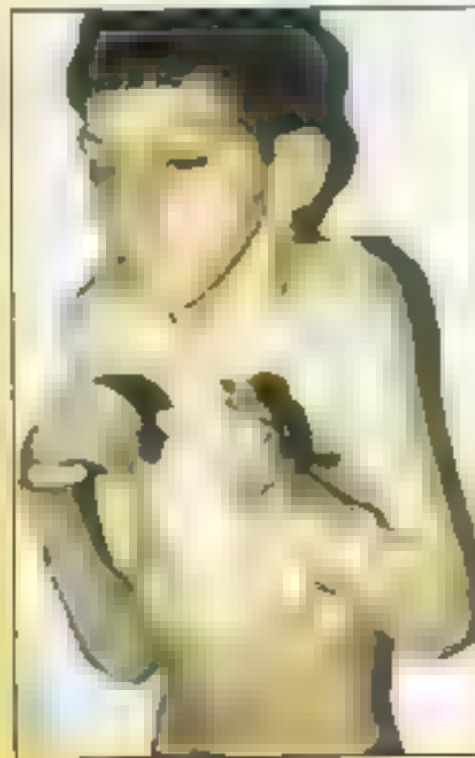


(شكل ١٣١)

ارتباط حالة الكروموسوم X الهش مع زيادة عدد تكرارات الثلاثية (CGG) في لمادة الوراثية عند طرف الكروموسوم. حيث يكون عدد التكرارات في الحالة السوية أقل من ٥٠، بينما يزيد العدد عن (٢٠٠) في الحالة المرضية. وقد يصل إلى (٤٠٠٠) وهي حالة ان يتراوح العدد بين ٥٠-٢٠٠ بوصف الحالة بأنها وسطية أو هلطيرية (intermediate) في خريطة الاسباب يلاحظ ان المصابين بالحالة المرضية تكون أمهاتهم لديهم حالة قبل طفرية.

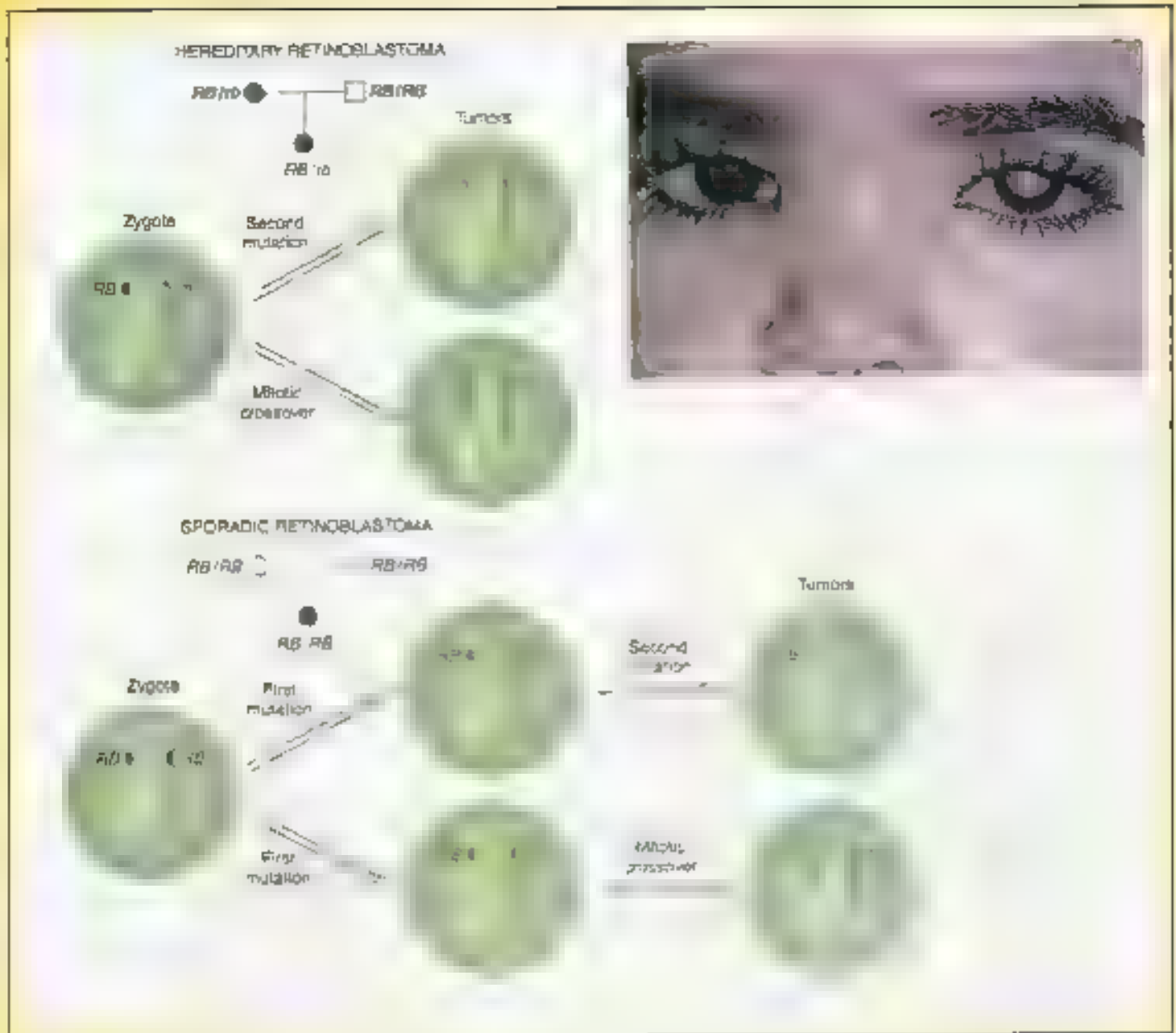
(شكل ١٣٢)

طفيل مصاب بالمرض الوراثي *Acrodermatitis Pigmentosa* لاحظ ان المنطقة غير المعرضة لأشعة الشمس والواقعة أسفل الدفن تكون الإصابة بها محدودة أو غير موجودة.



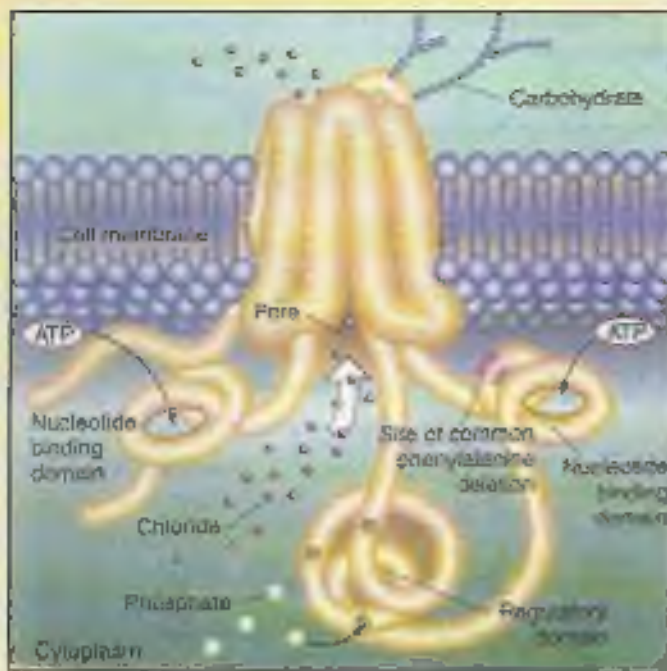
(شكل ١٣٣)

طفيل مصاب بالمرض الوراثي *Trichothiodystrophy*



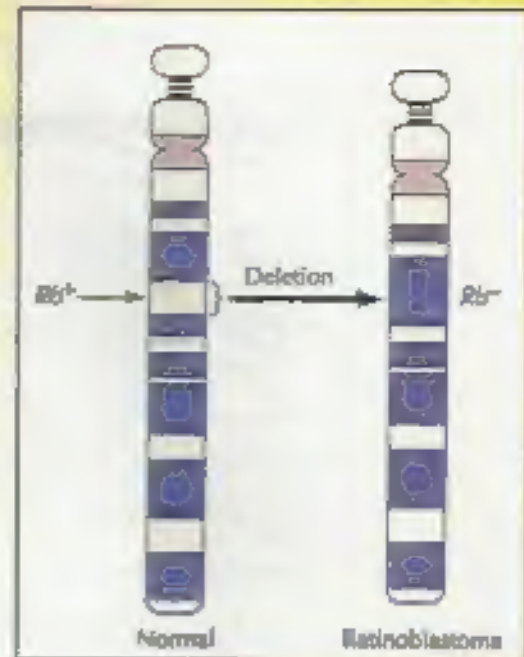
(شكل ١٣٦)

مرض Retinoblastoma الشكل موضح صورة وجه طفل احدى عينيّه مصابة بسرطان الشبكية
في الرسم لوضح لالية توريث المرض تم الرمز للجين لمريض *rb* ولالجين السليم *RB* (انظر لاش).



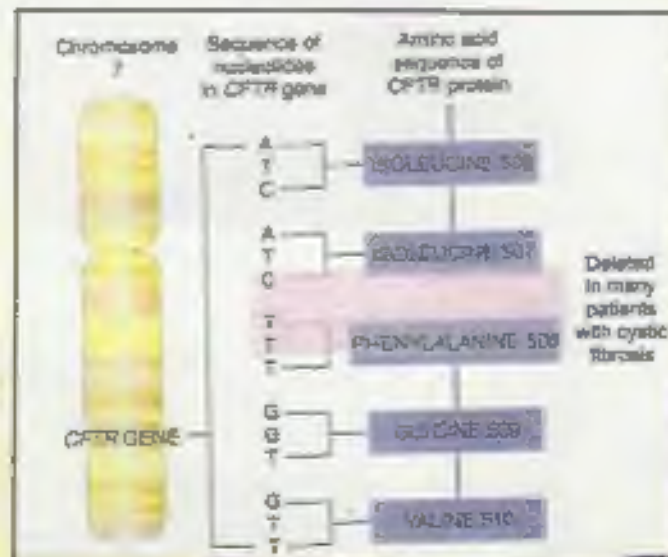
(شكل ١٢٨)

البروتين المكون لممر الكلور في الغشاء الخلوي والذي يسمح في حالته السوية بمرور الكلور إلى خارج الخلية.



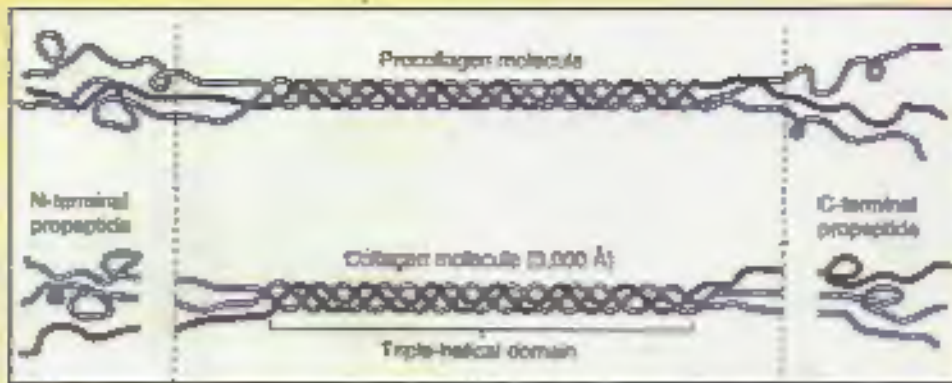
(شكل ١٢٧)

مرض Retinoblastoma في حالة الإصابة يحدث بتر deletion في الكروموسوم رقم (١٢) في الموقع 13q14.



(شكل ١٢٩) بتر deletion في الكروموسوم رقم (٧)

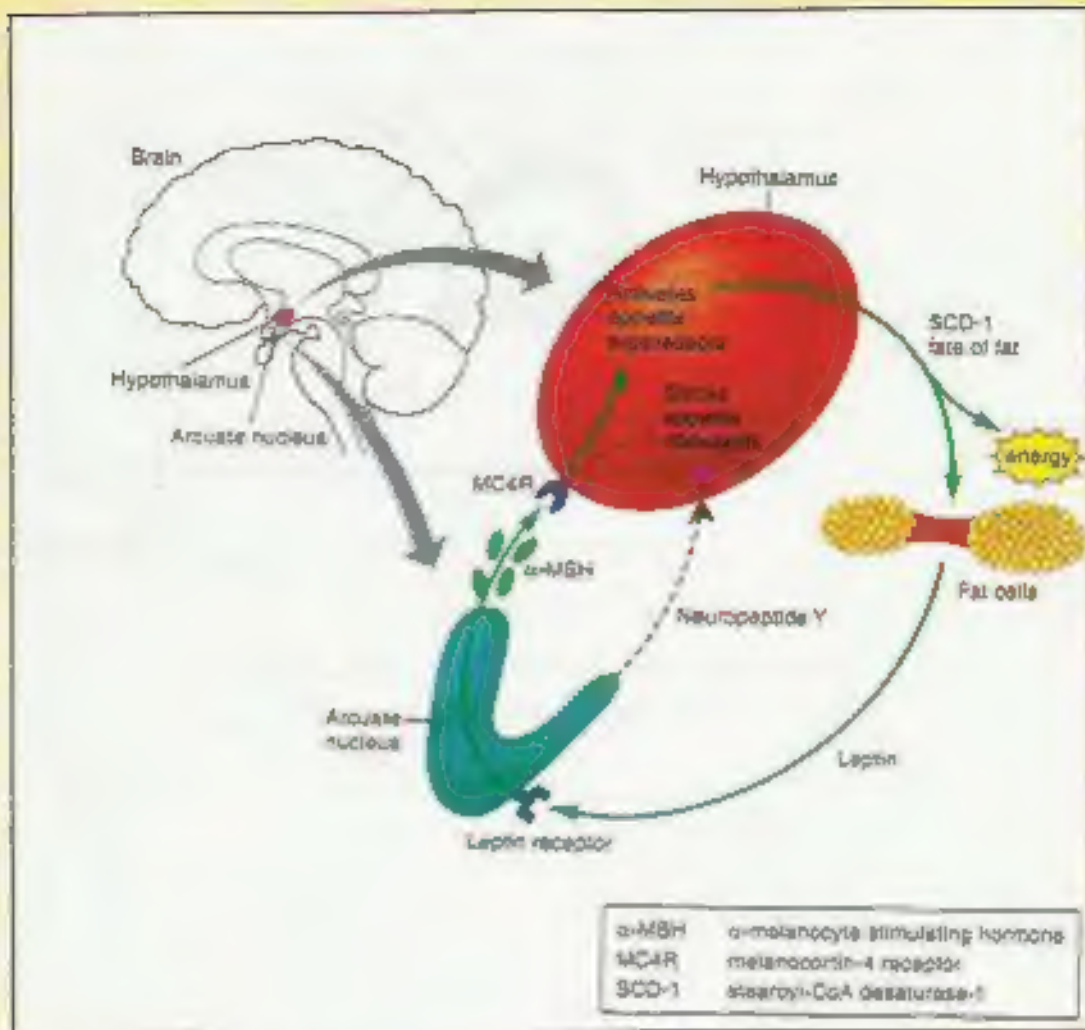
يؤدي إلى اضطراب في الشفرات الوراثية ويستتبع ذلك فقد للحمض الأميني Phenylalanine من سلسلة الأحماض الأمينية المكونة للبروتين.



(شكل ١٤٣) جين البروتوكولاجين ($\alpha 1$) يخلق سلسلتين من عديد الببتيد (باللون الأزرق في الرسم) وجين البروكولاجين ($\alpha 2$) يخلق السلسلة الثالثة (باللون الأحمر في الرسم). تحويل البروكولاجين إلى كولاجين - يقوم بالوظيفة المطلوبة - يقتضى بتر الأطراف (أنظر المثلث).



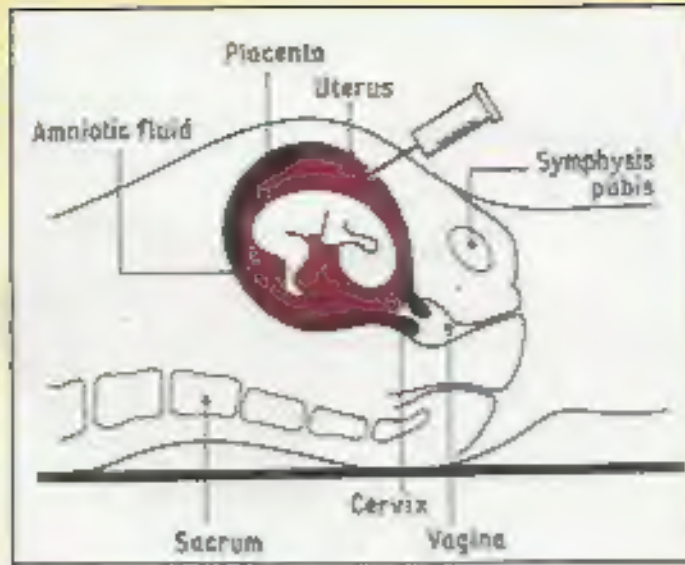
(شكل ١٤٤) طفل مصاب بالعرض الوراثي Ehlers-Danlos-syndrome حيث تتسبب طفرة عدم (اقتطاع أطراف جزيئات البروكولاجين trimming of the procollagen) في أن يصبح الجلد قابلاً للإمتداد بشكل كبير كما يتضح من الصورة.



(شكل ١٤٨) آلية تحكم الجينات في وزن الجسم (راجع المتن).

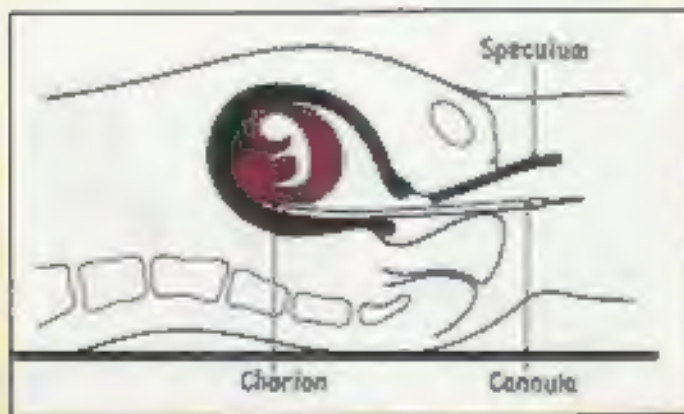
(شكل ١٤٩) طفلان مصابان
بالشيخوخة المبكرة يعرفان باسم
Luciano brothers





(شكل ١٥٢)

أخذ عينة من السائل الأمنيوسي المحيط بالجنين عن طريق حقنة في جدار بطن الأم Amniocentesis.



(شكل ١٥٣)

أخذ عينة من غشاء الكوريون المحيط بالجنين وهو في فترة مبكرة Chorionic Villus Sampling.